



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Síntesis de derivados de 2-fenil-1*H*-benzimidazoles activados
mediante diversas fuentes de energía”

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUÍMICO

Presenta:

Jonathan Campos Montealegre

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Coasesor: Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

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**

Síntesis de derivados de 2-fenil-1H-benzimidazoles activados mediante diversas fuentes de energía

Que presenta el pasante: **Jonathan Campos Montealegre**

Con número de cuenta: **309088611** 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 05 de Marzo de 2019.

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	Q. María del Pilar Castañeda Arriaga	
2do. SUPLENTE	Dra. María Olivia Noguez Córdova	

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

Agradecimientos

A mi madre, por enseñarme la virtud de la paciencia por medio de la educación que me dió.

A mi padre, por haberme enseñado e inculcado el amor por la ciencia, siendo yo espectador de su pasión por la ingeniería.

A toda mi familia que en cualquiera de sus formas ha sido un apoyo.

A mi asesor el Dr. José Guillermo Pinieres Carrillo por su dedicación en todas y cada una de las clases de Síntesis Orgánica, asignatura gracias a la cual conocí su labor como académico, además del tiempo prestado en el cuál fungió como guía en ésta mi meta de escribir mi tesis.

A mi coasesor el Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora, por su amistad y sus consejos, tanto académicos como en el ámbito personal.

Además de mis amigos y compañeros con los que trabajé, que con su labor dejaron una enseñanza para mí.

Para todos y cada uno de los que confiaron en mí y mi perseverancia.

"Souvenez-vous que dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés."

-Louis Pasteur. (*Douai, 7 décembre 1854*)

Índice

Índice.....	4
Lista de abreviaturas.....	6
1 Generalidades.....	7
1.1 Química Verde.....	7
1.1.1 Concepto e importancia.....	7
1.1.2 Los 12 principios de la Química Verde.....	8
1.2 Métodos alternos para activar una reacción.....	9
1.2.1 Infrarrojo.....	10
1.2.1.1 Fundamentos de Infrarrojo.....	10
1.2.1.2 Aplicación en Síntesis Orgánica.....	11
1.3 Microondas.....	12
1.3.1 Breve historia.....	12
1.3.1.1 Tipos de calentamiento.....	13
1.3.1.2 Aplicaciones de Microondas en Síntesis Orgánica.....	14
1.4 Ultrasonido.....	15
1.4.1 Fundamento.....	15
1.4.1.1 Cavitación.....	16
1.4.1.2 Variables que afectan la cavitación.....	16
1.4.2 Aplicaciones en síntesis orgánica.....	17
2 Antecedentes.....	20
2.1 Benzimidazoles.....	20
2.1.1 Usos de los benzimidazoles.....	21
2.1.2 Vías de síntesis.....	30

2.1.2.1 A partir de 1,2-diaminoarenos.....	30
2.1.2.2 A partir de los derivados de 2-nitroanilinas.....	38
2.1.2.3 A partir de la ciclación de amidinas.....	41
3 Hipótesis.....	46
4 Justificación.....	46
5 Objetivos.....	47
5.1 Objetivo general.....	47
5.2 Objetivos particulares.....	47
6 Sección Experimental.....	48
6.1 Material y equipo.....	48
6.2 Metodologías experimentales.....	48
7 Resultados y discusión.....	50
7.1 Análisis de costo económico-beneficio.....	53
7.2 Discusión de espectros.....	57
8 Conclusiones.....	60
9 Anexos.....	61

Lista de abreviaturas

(% a.r.)	= Abundancia relativa
[Asig.]	= Asignación
°C	= Centígrados
CCF	= Cromatografía en Capa Fina
CDCl ₃	= Cloroformo deuterado
cm ⁻¹	= número de onda o medida Kayser
d	= señal doble
d	= señal doble de dobles
DART	= Analisis Directo en Tiempo Real
DMSO	= Sulfoxido de dimetilo
DMSO _{d6}	= Sulfoxido de dimetilo hexadeuterado
EM	= Espectrometría de Masas
IR	= Infrarrojo
m	= señal múltiple
<i>m/z</i>	= Relación masa-carga
OAc	= Acetato
ppm	= Partes por millón
q	= señal cuádruple
RMN	= Resonancia Magnética Nuclear
s	= señal simple
ss	= señal séxtuple
t	= señal triple
US	= Ultrasonido
λ	= Longitud de onda

1. GENERALIDADES

1.1. Química Verde

1.1.1 Concepto e importancia

En la actualidad la industria en general 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.¹ 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, ya se han implementado la mayoría de las medidas fáciles y baratas que pueden tomarse para reducir la contaminación ambiental y la exposición a productos químicos dañinos. Por consiguiente, ligeras 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 o Química Sostenible. Ambos términos se usan indistintamente, siendo el primero el más utilizado por su evocación a la naturaleza, aunque algunos autores prefieren utilizar el segundo término para evitar posibles connotaciones políticas. La *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) acepta el uso de ambos términos como idénticos.²

La consolidación de la Química Verde se produce en la década de los 90's y su definición es concretada por P.T. Anastas y J.C. Warner en su libro "*Green Chemistry: Theory and Practice*", publicado en Oxford University Press. Figura 1.1.

*"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."*³

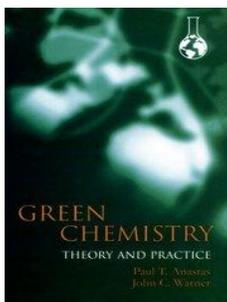


Figura 1.1 Portada del libro "*Green Chemistry: Theory and Practice* (Química Verde: Teoría y Práctica)".

Básicamente, la Química Verde reúne un vasto cuerpo de conocimientos químicos y lo aplica a la producción, el uso y, disposición final de productos químicos, de forma que se minimice el consumo de materiales y el daño al ambiente, y la exposición de organismos vivos, incluyendo los seres humanos, a las sustancias tóxicas. En adición a lo anterior, la Química Verde es la práctica más eficaz posible 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.⁴

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.

1.12 Los 12 principios de la Química Verde^{3,4}

El diseño de productos y procesos benignos con el medioambiente, se propone que pretendan seguir los 12 principios de la Química Verde propuestos por P.T. Anastas y J.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. Diseñar síntesis químicas menos peligrosas: Siempre que sea posible, las metodologías sintéticas deberían diseñarse para usar y generar sustancias con poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
4. Diseñar químicos y productos más seguros: Los productos químicos deberían diseñarse para mantener la eficacia de su función, a la vez que reducen su toxicidad.
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. 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. Privilegiar el uso de catalizadores: Los reactivos catalíticos (tan selectivos como sea posible) son preferibles a los reactivos estequiométricos.
10. Diseñar sustancias para la degradación: Los productos químicos deben diseñarse de forma que al final de su función no persistan en el entorno y se degraden en productos inocuos.
11. Desarrollo de técnicas para análisis en tiempo real: Monitoreo y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Minimizar el potencial de accidentes químicos: Las sustancias químicas y las formas en que se usan dichas sustancias en un proceso químico, deben escogerse para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluyendo vertidos, explosiones e incendios.

Dichos principios deben ser parte de las nuevas metodologías, ya sea total o al menos parcialmente, para considerar un proceso como verde.

1.2 Métodos alternos para activar una reacción

Se conoce el uso de métodos alternos para activar reacciones químicas y actualmente ya existe una variedad de métodos probados para su uso, en lugar de los métodos convencionales, representados por mecheros de gas o más recientemente mantillas de calentamiento que funcionan con una resistencia eléctrica.^{5,6} La utilización de métodos alternos de activación presenta ventajas frente a los métodos convencionales, entre ellas la disminución del tiempo de reacción, así como el rendimiento y la selectividad de la misma, produciendo así un consecuente ahorro de energía y una disminución de los recursos necesarios para llevar a cabo diversas transformaciones sintéticas que son de interés para los químicos, por lo que éstos se han constituido como piedra angular en la aplicación de los principios de la química verde.⁷ Es por ello que los métodos alternos de activación han adquirido más relevancia en épocas recientes y se explora su aplicación a niveles industriales para muchas y diversas áreas.⁸ Entre las principales energías de activación que se utilizan actualmente se encuentran las irradiaciones de infrarrojo,⁹ de microondas,¹⁰ así como el ultrasonido.¹¹ Las dos primeras son de carácter electromagnético y la última, mecánico. Asimismo, también se han empleado nuevas tecnologías, como los correspondientes a la triboquímica, los reactores de flujo continuo y los reactores de calentamiento por convección.

Las nuevas tecnologías hacen posible realizar contribuciones para que la química se acerque a un modelo de sostenibilidad. Entre las innovaciones realizadas, gracias a dichas colaboraciones, están el aprovechamiento de fenómenos energéticos como las ondas mecánicas, la irradiación electromagnética, y, siendo las regiones del espectro electromagnético aprovechadas, las que corresponden al infrarrojo y las microondas. Las frecuencias y longitudes de onda que abarca el espectro electromagnético pueden observarse en la Figura 1.2

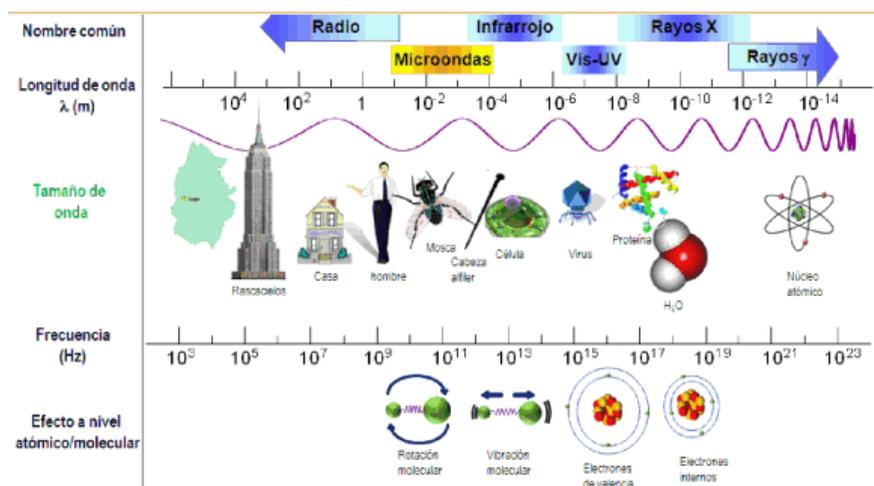


Figura 1.2 Representación del espectro electromagnético, regiones ionizante y no ionizante (infrarrojo y microondas).

1.2.1 Infrarrojo

La región del infrarrojo (IR) (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. Esta región del espectro se divide a su vez en lejano, térmico (o medio) y cercano.¹² Los fotones de la irradiación infrarroja no tienen suficiente energía para producir transiciones electrónicas, pero pueden hacer que determinados grupos de átomos vibren de forma excitada respecto a los enlaces que los conectan.¹³

Tabla 1.1 Longitudes de onda para radiación infrarroja correspondiente a la región de pertenencia.

Zonda del IR	Longitud de onda (μm)	cm^{-1}
Cercano	0.7-3	14000-4000
Medio	3.8	4000-400
Lejano	8-1000	400-10

1.2.1.1 Fundamentos de infrarrojo

El fundamento sobre el que se sustenta la acción de este tipo de irradiación es que, al incidir sobre las moléculas, provoca alteraciones de las vibraciones en los enlaces de las mismas y rotación de éstas. Este fenómeno es también el que se aprovecha mediante la espectroscopia de IR, pues cada grupo funcional, ya sea orgánico o inorgánico tiene una frecuencia de vibración característica de los enlaces que lo constituyen, lo que permite su identificación mediante esta técnica espectroscópica.

La energía que se requiere para promover reacciones químicas es mayor que la que se hace incidir en la espectroscopia de IR, por lo que ésta se encuentra en las regiones térmica y cercana de la región del IR. Esto se debe a que la radiación de IR, al provocar vibraciones de enlaces, provoca un aumento en la energía cinética molecular, llevando entonces a un aumento de la temperatura. Los tipos de vibración de enlaces, producida por la radiación infrarroja (Figuras 1.3-1.5) son: a) simétrica/ asimétrica, b) oscilación/tijereteo y c) torsión/sacudida.¹⁴

a) Estiramiento: Átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro, los movimientos pueden ser simétricos o asimétricos (Figura 1.3).

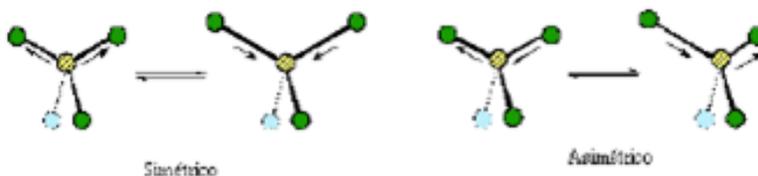


Figura 1.3. Estiramiento simétrico y asimétrico.

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 1.4).

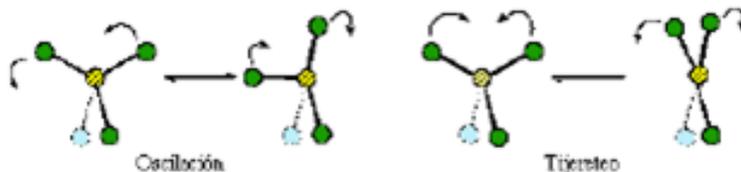


Figura 1.4. Flexiones sobre el plano, procesos de oscilación y tijereteo.

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 1.5)

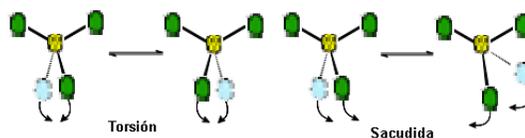
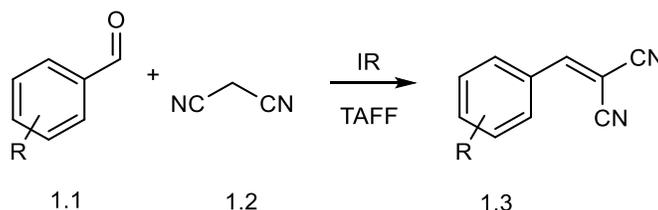


Figura 1.5. Flexiones fuera del plano, procesos de torsión y sacudida.

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 de las ondas de infrarrojo no interactúa con el enlace, en el sentido de que la vibración no produce cambios en el momento dipolar y por ende no hay absorción de energía.¹³

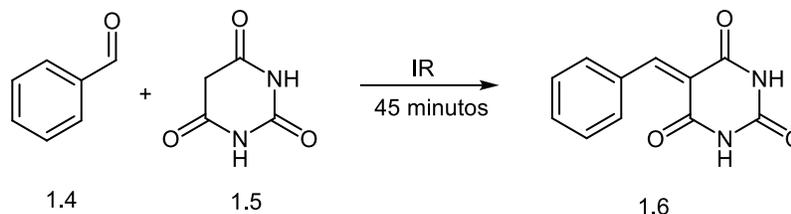
1.2.1.2 Aplicación en síntesis orgánica

a) Síntesis de malononitrilos (1.3): A partir de benzaldehído (1.1), dicianometano (1.2) y Bentonita Actisil FF (TAFF) como catalizador, se produjo una reacción de Knoevenagel para producir malononitrilos, en un tiempo de reacción de 15 minutos.¹⁵ **Esquema 1.1**



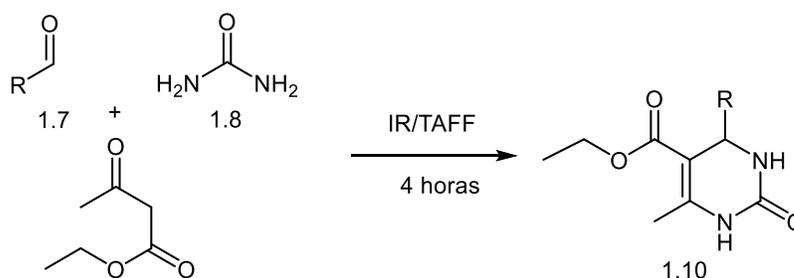
Esquema 1.1 Obtención de malononitrilos mediante activación por IR.

b) Síntesis de ácidos benzilidenbarbitúricos (1.6): Se informa de la promoción de una reacción de Knoevenagel usando benzaldehído (1.4) y ácidos barbitúricos (1.5), con un tiempo de reacción de 45 minutos.¹⁶ **Esquema 1.2**



Esquema 1.2. Obtención de ácidos benzilidenbarbitúricos.

c) Síntesis de dihidropirimidonas (1.10) : Haciendo uso de la reacción de Biginelli para la síntesis de dihidropirimidonas, utilizando benzaldehído (1.7), urea (1.8), acetoacetato de etilo (1.9) y Bentonita Actisil FF (TAFF) como catalizador, la reacción finaliza en 4 h.¹⁷ **Esquema 1.3**



Esquema 1.3. Obtención de dihidropirimidonas en bentonita Actisil FF (TAFF) y promovida por IR.

1.3 Microondas

1.3.1. Breve historia

Vanderhoff¹⁸ describe el uso de microondas en la polimerización de monómeros de vinilo en disolución acuosa. A pesar de ello, existen algunas publicaciones más renombradas que se toman como punto de partida para la síntesis orgánica asistida por microondas, entre las que se cuentan los grupos de R.J. Guiguere⁵ y R. Gedye⁶ ambas de 1986. Estos autores describieron varias reacciones que transcurrían en pocos minutos cuando se irradiaban en recipientes sellados en hornos de microondas domésticos. Aunque la viabilidad del método era evidente, estos equipos de

investigación reportaron explosiones por la rápida acumulación de presión en los recipientes sellados. Para hacer menos peligrosa la técnica, se diseñaron metodologías más seguras, incluyendo reacciones sin disolventes que se denominarían “reacciones frías”.¹⁹

Las microondas (MO) se localizan en las longitudes de onda que abarcan de 10^{-4} a 10^{-1} m, expresado en términos de su frecuencia como 300 MHz a 300 GHz.¹² A diferencia de las ondas de IR, las cuales actúan de manera intramolecular, las microondas lo hacen de forma intermolecular, ya que provocan la rotación de las moléculas sobre las que incide, según su carácter polar al alinearse con la polaridad de la onda, la cual es de carácter alternante.²⁰ Por ello, la efectividad de este método es dependiente de las cualidades dieléctricas del medio sobre el cual actúan las microondas.

El calentamiento por microondas se diferencia del convencional en que, en este último, se transfiere energía al material sometido a calentamiento mediante convección, irradiación y conducción, mientras que al hacer incidir microondas en algún material dieléctrico, la energía electromagnética transferida se transforma en energía térmica *in situ*, logrando un calentamiento más eficiente y rápido. **Figura 1.6**

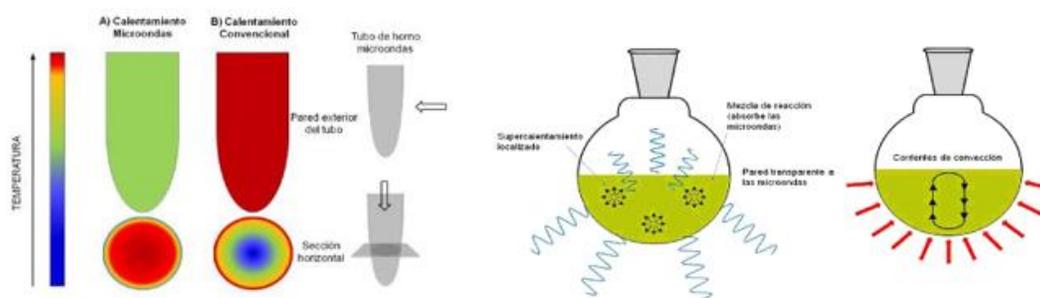


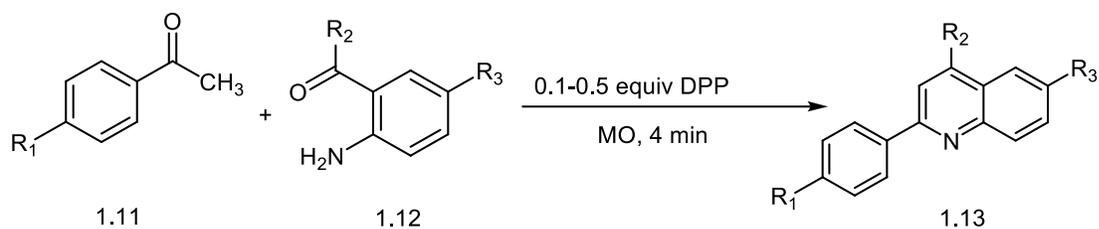
Figura 1.6. Comparación entre el calentamiento convencional y el calentamiento por microondas. En las microondas procede desde el seno de la reacción si el material del recipiente no absorbe MO.

1.3.1.1. Hay dos tipos de calentamiento:

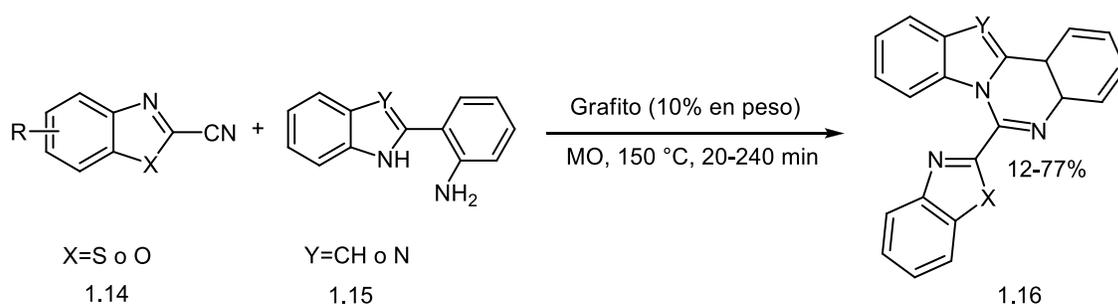
1) Interacción de dipolos (**polarización dipolar o rotación de dipolo**): Este calentamiento es ocasionado por la rotación de las moléculas del material irradiado, provocada por la alineación inducida de los dipolos al campo eléctrico de las microondas, ocasionando a su vez colisiones entre las moléculas sometidas a ellas, aumentando la energía cinética molecular y por ende, la temperatura del sistema.²¹ En la frecuencia de los hornos comerciales (2450 MHz), el campo eléctrico oscila 4.9×10^9 veces por segundo, produciendo un rápido calentamiento de la mezcla.

2) Conducción iónica: El calor se genera a través de pérdidas por fricción, que tienen lugar a través de la migración de los iones disueltos cuando se someten a la acción de un campo electromagnético. Estas pérdidas dependen del tamaño, carga, conductividad de los iones disueltos y de la interacción de estos últimos con el disolvente.

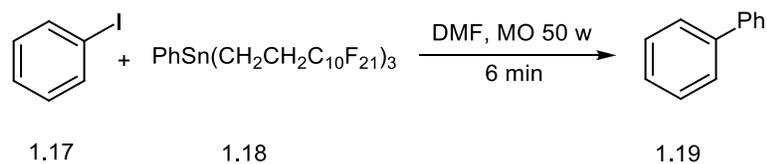
1.3.1.2 Aplicaciones de microondas en Síntesis Orgánica



Esquema 1.4. Preparación de derivados de quinolina (1.13) bajo irradiación de microondas en ausencia de disolvente.²²



Esquema 1.5. Preparación de derivados de quinazolina bajo irradiación de microondas usando grafito como sensibilizador.²³



Esquema 1.6. Microondas en el acoplamiento de Stille y ciclizaciones con reactivos fluorados.²⁴

1.4 Ultrasonido

El ultrasonido (US), como su nombre lo indica, son ondas de sonido emitidas por encima de 16 kHz (18-20 kHz), más allá del alcance del oído humano.²⁴ Las ondas de US son ondas de naturaleza mecánica, es decir son ondas de presión que se propagan por un medio de transmisión, medio sólido, líquido o gaseoso.²⁵ Este método ya tiene aplicaciones médicas y biológicas conocidas, además de que es empleado en la industria para procesos como la soldadura por ultrasonido.²⁶ En tiempos recientes, se ha utilizado en síntesis orgánica e inorgánica también para promover reacciones químicas.²⁷

De manera más detallada, el US es la parte del espectro sonoro, cuyos intervalos abarcan de 20 kHz a 10 MHz y se pueden subdividir aproximadamente en 3 regiones principales (Figura 1.7):²⁸

- Baja frecuencia de ultrasonido de alta potencia (20-100 kHz).
- Alta frecuencia de ultrasonido de potencia media (100 kHz-1 MHz).
- Alta frecuencia de ultrasonido de baja potencia (1-10 MHz)

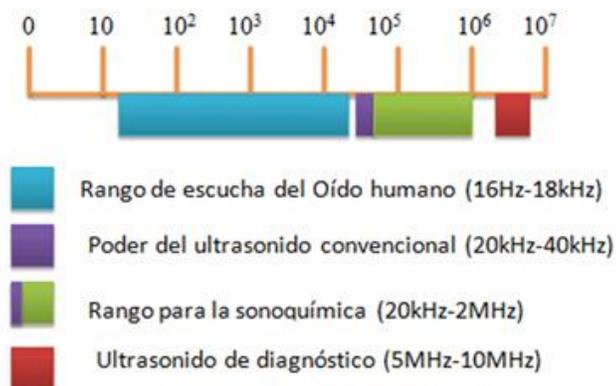


Figura 1.7. Subdivisiones del espectro sonoro.

1.4.1 Fundamento

El sonido 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. Estos 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.²⁸

1.4.1.1 Cavitación

Ésta se describe como la formación, crecimiento y colapso implosivo de burbujas formadas con ultrasonido (hablando estrictamente de líquidos).²⁹ La cavitación se debe principalmente al fenómeno de aplicación 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 estas burbujas a escala micrométrica 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. 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 cual 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.³⁰ La Figura 1.8 muestra el proceso de formación, crecimiento e implosión de una burbuja bajo la aplicación de ondas sonoras.

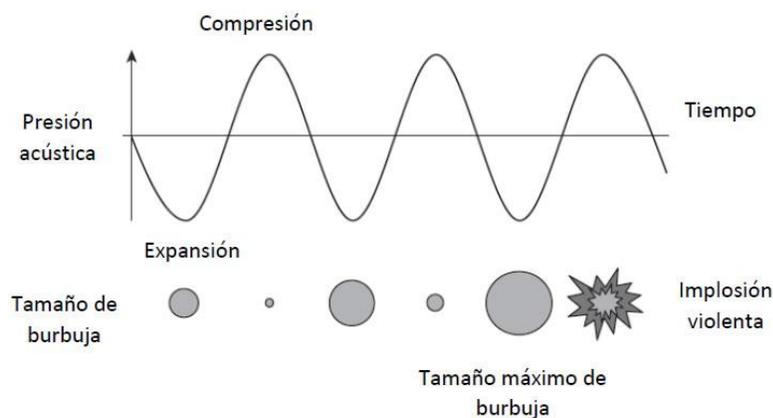


Figura 1.8. Formación de microburbujas bajo la influencia de las ondas ultrasónicas, relacionándose con el proceso de rarefacción (expansión) y compresión.

1.4.1.2 Variables que afectan la cavitación

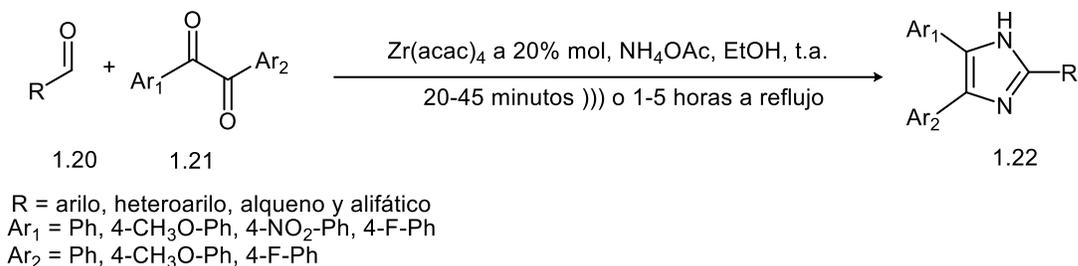
Existen condiciones que afectan de manera importante el fenómeno de cavitación. Si éste se da bajo el concepto de una burbuja que sigue una serie de pasos hasta la implosión, todo dependerá de la formación de la burbuja. Los factores principales que afectan la formación de ésta son el tipo de disolvente (con variables internas como la presión de vapor, conductividad térmica, tensión superficial y viscosidad de éste), temperatura del medio, la frecuencia del US, la intensidad acústica e inclusive los gases disueltos.³⁰

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.

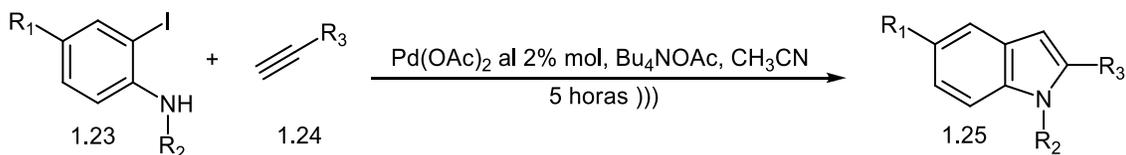
- a) Síntesis de imidazoles 2,4,5-trisustituídos: La reacción entre aldehídos (1.20) y compuestos 1,2-dicarbonílicos (1.21) en presencia de acetato de amonio y $Zr(acac)_4$ al 20% a temperatura ambiente. El tiempo de reacción fue menor que en condiciones de calentamiento convencional.³⁰

Esquema 1.7



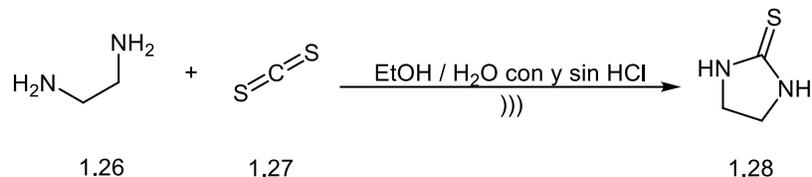
Esquema 1.7. Obtención de imidazoles 2, 4,5-trisustituídos con ultrasonido y comparándolo con calentamiento convencional.

- b) Síntesis de índoles 2-sustituídos: La reacción de *o*-yodoanilinas (1.23) con 1-alquinos (1.24) en la presencia de $Pd(OAc)_2$ bajo US para la síntesis de anillos de indol (1.25), produce rendimientos moderadamente buenos.³⁰



Esquema 1.8. Obtención de índoles 2-sustituídos por irradiación con US.

- b) Síntesis de imidazolidin-2-tiona: Su síntesis bajo US fue reportada partiendo de etilendiamina (1.26) y disulfuro de carbono (1.27) en sistemas de metanol y agua como disolventes. La reacción ocurrió bajo catálisis ácida (HCl) y sin ella. Los rendimientos dependían en gran manera de la temperatura y la acidez del sistema.³⁰ **Esquema 1.9**



Esquema 1.9. Obtención de imidazolin-2-tiona con y sin medio ácido.

Referencias

1. Colin, A. B., *Química ambiental*, Editorial: Reverté, España, **2001**, 3-5.
2. Orozco, B. C., Pérez S. A, González D. M.N., Alfayate B.J.M. , Rodriguez V.F.J., *Contaminación ambiental, una visión desde la química*. Editorial: Thomson, **2004**, 4-30.
3. Crecente, J., *Síntesis orgánica asistida por microondas. Obtención de enol-carbamatos, tetrahydroisoquinolinas, benzoazepinas, tiazolinas, sulfuros de fosfoles, isoflavonas, arilcumarinas, cumarinocumarinas y núcleos de dendrímeros. Aplicaciones*. Tesis de Doctorado, Facultad de Ciencias, Universidad de Santiago de Compostela, **2009**.
4. Vanderhoff, J. W., *Carrying out chemical reactions using microwave energy*. Dow Chemical Company US. **1969**, 3, 432.
5. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945-4948.
6. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279-282.
7. Lidstro, P.; Tierney, J.; Wathey, B., Westman, J., *Tetrahedron*. **2001**, 57, 9225-9283.
8. Correa, L. P.; Hernández, E., *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, **2011**, 42, 6-25.
9. Escobedo, R.; Miranda, R.; Martinez, J., *Int. J. Mol. Sci.*, **2016**, 17, 453-479.
10. Tierney, J. P.; Lidström, P., *Microwave assisted organic synthesis.*, **2005**, Boca Raton, Estados Unidos de América: CRC Press.
11. Mason, T. J.; Lorimer, J. P., *Applied Sonochemistry: Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*. Weinheim, Alemania: Wiley-VCH Verlag, **2002**.
12. Butcher, G., *Tour of the Electromagnetic Spectrum*. National Aeronautics and Space Administration (NASA). Estados Unidos, **2010**

-
13. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *41*, 4945 – 4948.
 14. Olofsson, K.; Kim, S. Y.; Larhed, M.; Curran, D. P.; Hallberg, A., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4539 – 4541.
 15. Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F., *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 4649-4663.
 16. Alcérreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz, J.; Delgado, F., *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 1295-1301.
 17. Salmón, M.; Osnaya, R.; Gómez, L.; Arroyo, G.; Delgado, F.; Miranda, R., *Synth. Commun.*, **2001**, *45*, 206-207.
 18. Manahan, Stanley, *“Introducción a la Química Ambiental”*, Editorial Reverte, España, **2007**. Pag. 9-10.
 19. Bose, A. K.; Ganguly, S. N.; Manhas, M. S.; He, W.; Speck, J., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3213-3215.
 20. Bilecka, I.; Niederberger, M., *Nanoscale*, **2010**, *8*, 1358-1374.
 21. Thostenson, E. T.; Chow, T. W., *Microwave processing: fundamentals and applications*. Composites: Part A, **1999**, *30*, 1055-1071.
 22. M. Oustrooumov., *Espectrometría Infrarroja de Reflexión en Mineralogía Avanzada, Gemología y Arqueometría*. Unidad de Apoyo Editorial UNAM, México, **2007**. Pag. 10.
 23. 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**.
 24. Worthy, W., *Ultrasound Proves to be a Versatile Tool for Chemists*, C&EN, October 7, **1991**.
 25. Mika, S.; Pham, T.; Shrestha, R. A., *Ultrasound Technology in Green Chemistry*. Springer Briefs in Green Chemistry for Sustainability, **2011**.
 26. Mason, T. J.; Lorimer, J. P., *Applied Sonochemistry: Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*. Weinheim, Alemania: Wiley-VCH Verlag, **2011**.
 27. Esclapez, M. D.; García-Pérez, J. V.; Mulet, A; Cárcel, J. A., *Food Engineering Reviews*, **2011**, *3*, 108-120.
 28. Chen, D.; Sharma, S. K.; Mudho, A., *Handbook on Applications of Ultrasound: Sonochemistry*, **2012**, Taylor & Francis Gropup.
 29. Patil, R.; Bhoir, P.; Deshpande, P.; Wattamwar, T.; Shirude, M.; Chaskar, P., *Ultrason. Sonochem*, **2013**, *20*, 1327-1336.
 30. Cella, R.; Stefani, H. A., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2619-2641

ANTECEDENTES

2.1. Benzimidazoles

El benzimidazol (**2.3**) es un compuesto planar, heteroaromático y bicíclico de seis miembros en el que el anillo de benceno (**2.1**) se fusiona a las posiciones 4 y 5 del anillo de imidazol (**2.2**),^{31, 32} como se ilustra en la Figura 2.1

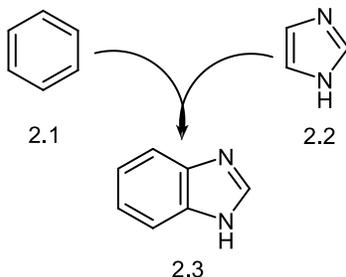


Figura 2.1: Estructura molecular de **2.3**

Este importante grupo de sustancias ha encontrado aplicaciones en varios campos, de lo cual se hablará más adelante. Esta molécula posee un equilibrio tautomérico bien conocido, que se da cuando el hidrógeno unido al nitrógeno, en posición 1 del anillo, tautomeriza fácilmente,^{31, 33, 34} como se observa en la Figura 2.2. Cuando la estructura presenta sustituyentes, este fenómeno conduce a mezclas en equilibrio de compuestos asimétricamente sustituidos.³⁵

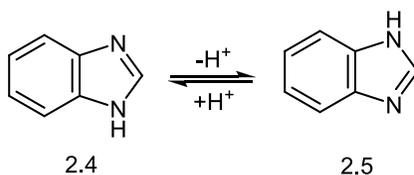


Figura 2.2: Equilibrio tautomérico en el núcleo de **2.4**.

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 (**2.6**) y el 1,6-dimetil-*1H*-benzimidazol (**2.7**) son compuestos diferentes (Figura 2.3). **2.6** presenta un punto de fusión de 93-94 °C, mientras que el de **2.7** es de 73-74 °C.³⁶

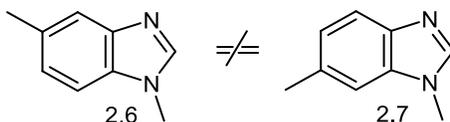


Figura 2.3: Comparación de estructuras entre **2.6** y **2.7**.

En cuanto a sus propiedades físicas, se pueden describir 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.³⁷
- Solubilidad: Cuando hay solo un hidrógeno en la posición 1, **2.10** y sus derivados, los compuestos 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.³⁷
- Alta estabilidad: Pueden destilarse sin problemas; así, **2.10** puede destilarse hasta 300 °C sin sufrir cambios, bajo altas presiones, medios ácidos o soluciones alcalinas.^{32,37}
- Características ácidas y básicas: **2.10** es débilmente básico [posee 2 constantes de acidez; $pK_{a1} = 5.6$ y $pK_{a2} = 12.9$, aunque estos valores varían entre las fuentes (Figura 2.4)],^{32,33,38,39} hecho que permite que generalmente los derivados de **2.10** sean solubles en ácidos diluidos, aunque también son lo suficiente ácidos como para ser generalmente solubles en soluciones alcalinas.

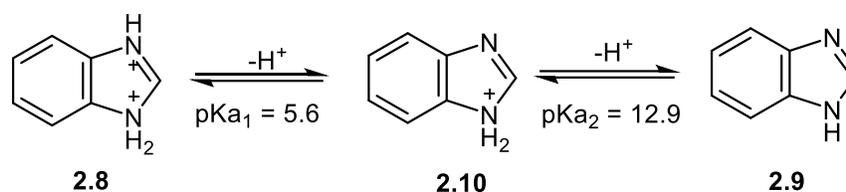


Figura 2.4: Equilibrios ácido-base de **2.10**

Una vez descritos, de manera breve, algunas de las características del núcleo de benzimidazol, se pasará a describir su importante papel en las diversas áreas del desarrollo humano.

2.1.1. Usos de los benzimidazoles

El potencial terapéutico del núcleo de benzimidazol se remonta a 1944, cuando Woolley especuló que el benzimidazol puede actuar de forma similar a las purinas para provocar algunas respuestas biológicas. Cinco años más tarde, Brink identificó al 5,6-dimetilbenzimidazol como producto de degradación de la vitamina B₁₂ y, posteriormente, descubrió que algunos de sus derivados tenían actividad similar a la vitamina B₁₂. Estos informes iniciales generaron una investigación activa para explorar este núcleo en actividades variadas.^{40,41,42,43} Años después, se halló el núcleo del benzimidazol en el alcaloide quealiquinona; éste se aisló a partir de una especie de esponja micronesianas de tipo botón amarillo de las especies *Leucetta*.³⁵

Antes de descubrir el potencial medicinal del benzimidazol, el uso de este núcleo heterocíclico se restringía principalmente a compuestos utilizados en la industria textil como humectantes, emulsificantes, formadores de espuma, agentes suavizantes y para mejorar la blancura de los materiales.³⁷ Sin embargo, con apoyo en los descubrimientos de los 50's, las investigaciones realizadas alrededor del mundo fueron descubriendo todas las aplicaciones que podía tener esta estructura heterocíclica en diversas áreas, por lo que a principios de los años sesenta, se

desarrollaron compuestos fungicidas de plantas y más tarde antihelmínticos veterinarios basados en esto. En 1962, el benzimidazol daría un paso vital como una estructura clave para el desarrollo de fármacos al desarrollarse el tiabendazol, el primer benzimidazol desarrollado y autorizado para uso humano.⁴⁴

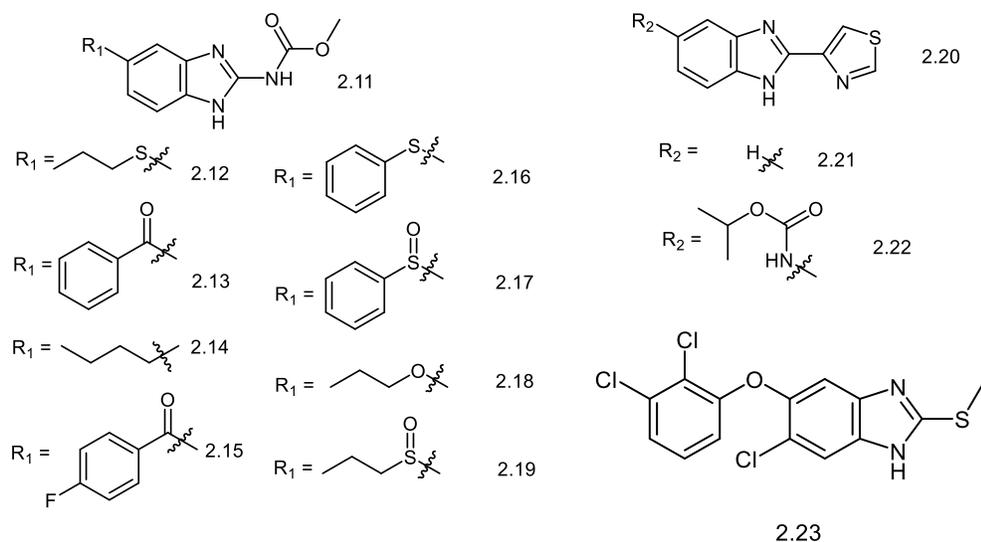
Hoy en día, el uso del núcleo del benzimidazol en la industria farmacéutica es innegable, tan es así que un estudio sobre todos los medicamentos aprobados por la FDA, demostró que esta estructura se encuentra en el lugar 15 de los 25 heterociclos más frecuentes en los fármacos aceptados por esta institución, teniendo un total de 13 compuestos asignados.⁴⁵

A lo largo de los años se ha informado de numerosos compuestos que contienen restos de benzimidazol y que exhiben diversas propiedades biológicas y farmacológicas que incluyen analgésicos, antibacterianos, anticancerígenos, anticonvulsivantes, antidiabéticos, antimicóticos, antihipertensivos, antiinflamatorios, antipalúdicos, antimicrobianos, antioxidantes, antiparasitarios, coagulantes, anticoagulantes, antiproliferativos, antiulcerosos, antituberculosos, antivirales, ansiolíticos y antialérgicos.^{33, 46}

En la **Serie (de esquemas) 2.1** se enlista la actividad farmacobiológica de los derivados de benzimidazol con ejemplos representativos de cada propiedad; también, se han añadido algunos comentarios importantes con respecto a algunos ejemplos, que solo reafirman la versatilidad de esta estructura heterocíclica.

Serie (de esquemas) 2.1 Actividad farmacológica de algunos derivados del benzimidazol

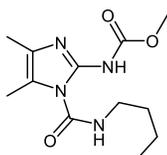
Antiparasitarios



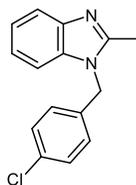
Albendazol (**2.12**), mebendazol (**2.13**), parbendazol (**2.14**), flubendazol (**2.15**), fenbendazol (**2.16**), oxfendazol (**2.17**), oxiabendazol (**2.18**), ricobendazol (**2.19**), tiabendazol (**2.21**), cambendazol (**2.22**), triclabendazol (**2.23**).^{31,33,37,47,48.}

El albendazol, mebendazol y flubendazol han sido probados en diversos cánceres, demostrando una posible eficacia contra este padecimiento.⁴⁹ El tiabendazol está siendo investigado para ser reposicionado como un agente de disrupción vascular.⁵⁰ El parbendazol, fenbendazol, oxfendazol y oxiendazol son de uso veterinario.^{51,52,53,54}

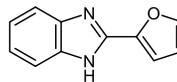
Antifúngicos



2.24



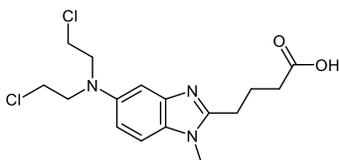
2.25



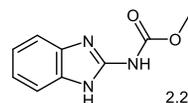
2.26

Benomilo (**2.24**), clormidazol (**2.25**), fuberidazol (**2.26**).^{33,55,56} El benomilo fue removido del mercado debido a su toxicidad.³¹ El fuberidazol es usado para tratar semillas.⁵⁷

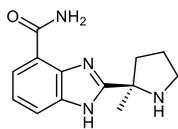
Anticancerígenos



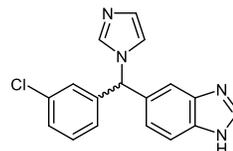
2.27



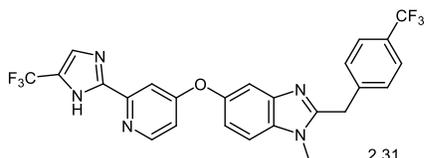
2.28



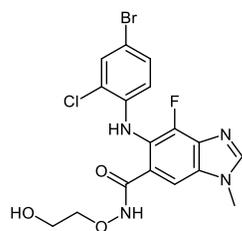
2.29



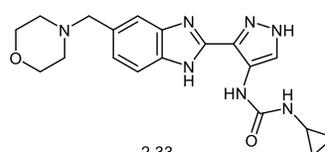
2.30



2.31



2.32

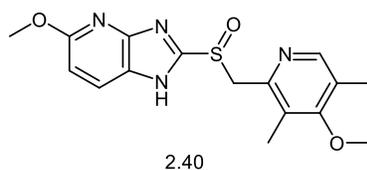
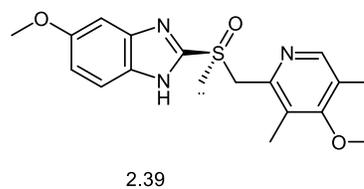
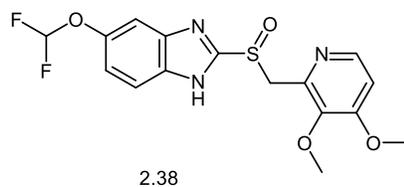
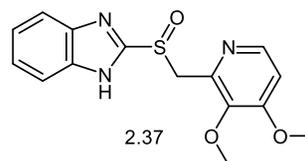
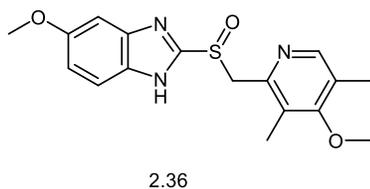
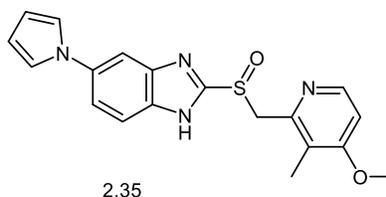
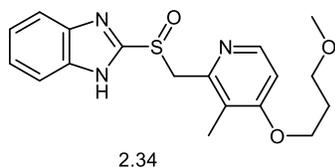


2.33

Bendamustina (**2.27**), carbenzadim (**2.28**), veliparib (**2.29**), liarazol (**2.30**), seluteminib (**2.31**), CHIR-265 (**2.32**), AT9283 (**2.33**).^{31,33,42,56,58}

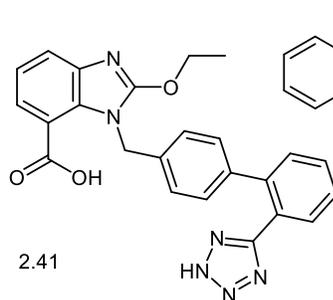
El carbenzadim fue removido del mercado debido a su toxicidad.³¹ La bendamustina ha reportado un aumento la mortalidad durante su uso.⁵⁸ El veliparib se encuentra en Fase III de estudios clínicos.³¹ AT9283 se encuentra en Fase I y II de estudios clínicos.⁵⁹ CHIR-265 se encuentra en Fase I de ensayos clínicos.⁶⁰

Antiulcerosos

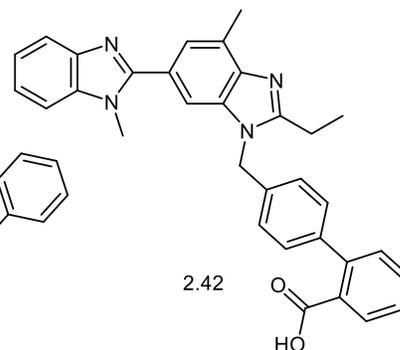


Rabeprazol (**2.34**), ilaprazol (**2.35**), omeprazol (**2.36**), lansoprazol (**2.37**), pantoprazol (**2.38**), esomeprazol (**2.39**), tenatoprazol (**2.40**).^{33,45,61,62,63}
El ilaprazol se encuentra en estudios clínicos de Fase III.⁶³

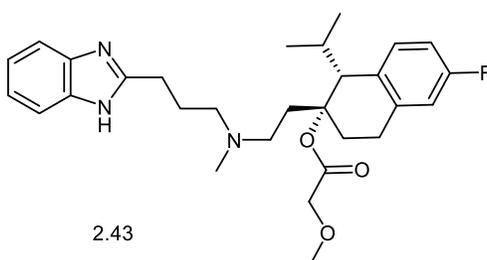
Antihipertensivos



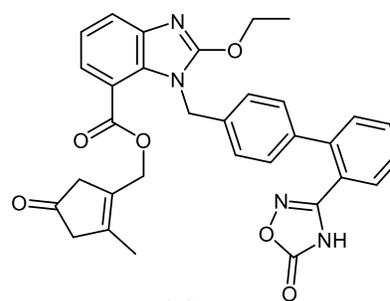
2.41



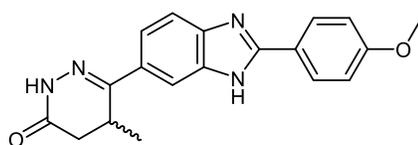
2.42



2.43



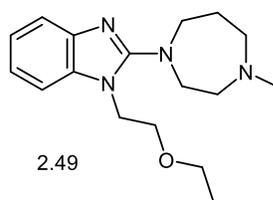
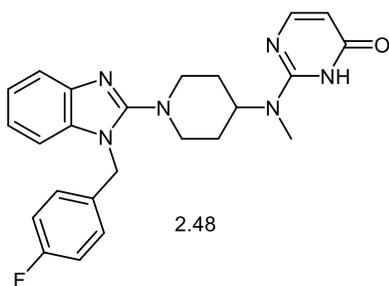
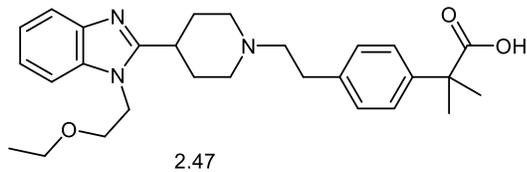
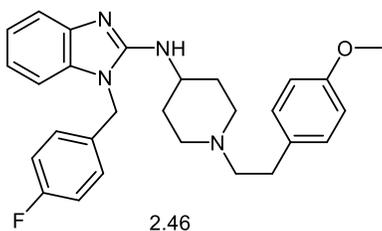
2.45



2.44

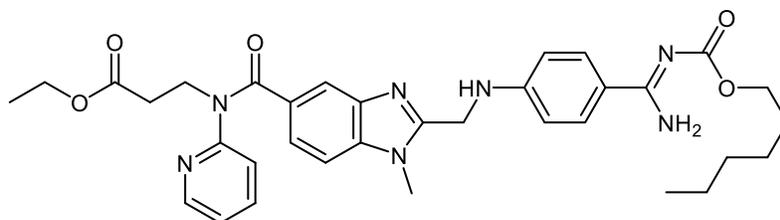
Candesartan (2.41), mibefradil (2.43), telmisartan (2.42), pimobedan (2.44), azilsartan medoxomil (2.45).^{33,35,45,64} El mibefradil fue retirado por la FDA del mercado en 1998 por interacciones peligrosas con una cantidad importante de fármacos.⁶⁵ El pimobedan es de uso veterinario.⁶⁶

Antialérgicos



Astemizol (**2.46**), bilastina (**2.47**), mizolastina (**2.48**), rapimina (**2.49**)^{31,33,45,56}

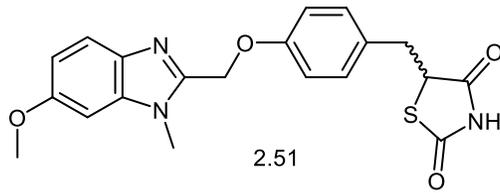
Anticoagulante



2.50

Dabigatran etexilato (**2.50**).⁶⁶

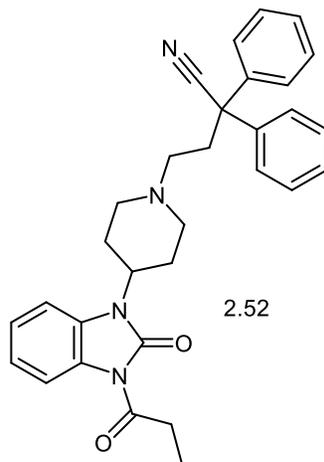
Antidiabético



2.51

Rivoglitazona (2.51).³¹

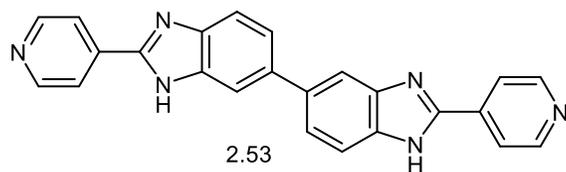
Analgésico



2.52

Bezitramida (2.52).³¹

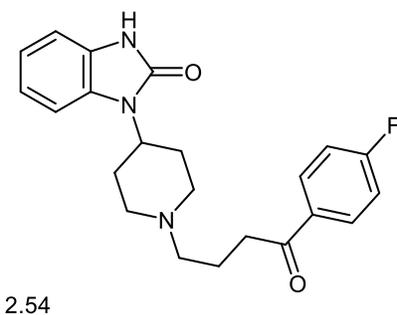
Antibacteriano



SMT19969 (Ridinilazol) (2.53).³¹

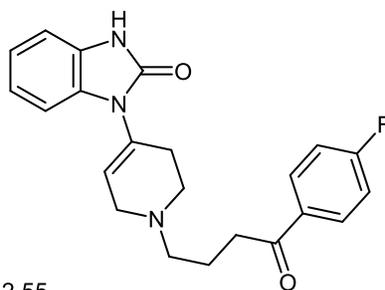
El compuesto se halla actualmente en pruebas clínicas de Fase II.⁶⁷

Antipsicótico



Benperidol (2.54).⁶⁸

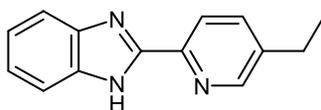
Antiemético



2.55

Droperidol (**2.55**).⁶⁸
Sin comentarios.

Antiinflamatorio

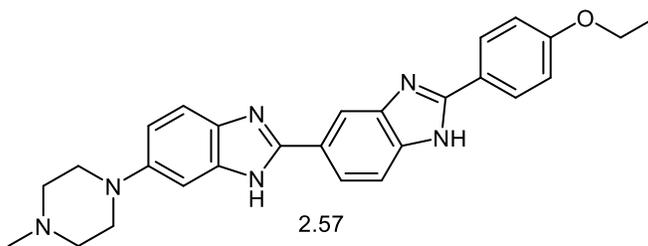


2.56

Kb1043 (**2.56**)⁵⁶

Actualmente se encuentra discontinuado.⁶⁹

Antiviral

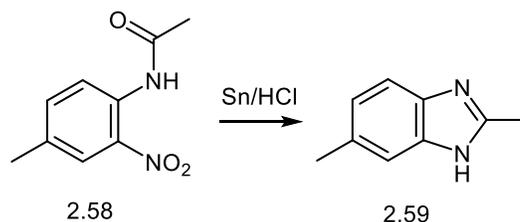


2.57

Hoechst 33342 (**2.57**)⁵⁶
También funciona como antitumoral⁵⁶

2.1.2. Vías de síntesis

Las múltiples aplicaciones que han demostrado tener los benzimidazoles en diversas áreas, ha creado la necesidad de formular y evaluar diversas rutas para la síntesis de éstos. Históricamente hablando, el primer benzimidazol que se conoce haya sido sintetizado por el ser humano, fue preparado en 1872 por Hoebrecker,^{38,39} quien al reducir la 2-nitro-4-metilacetanilida (**2.58**) con estaño y ácido clorhídrico obtuvo el 2,5-dimetil-1*H*-benzimidazol (**2.59**), como se observa en el **Esquema 2.1**



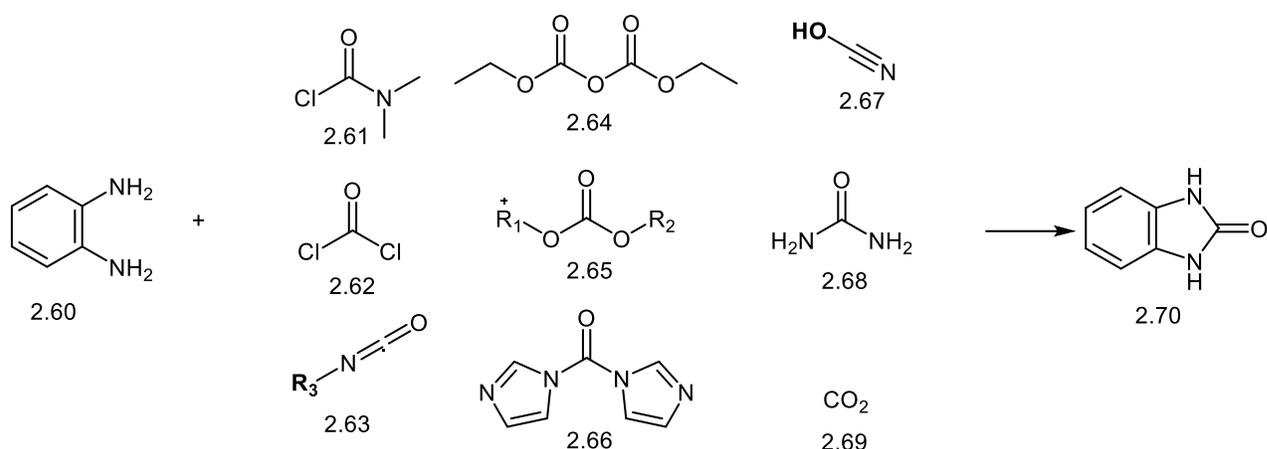
Esquema 2.1: Por reducción de **2.58** en medio ácido, síntesis de **2.59**.

Con el transcurso de los años, las técnicas y metodologías de síntesis han evolucionado y dado pasó a un sinfín de formas para obtener la tan deseada estructura heterocíclica aquí expuesta, por lo que se mencionaran algunas de estas.

2.1.2.1. A partir de 1,2-diaminoarenos

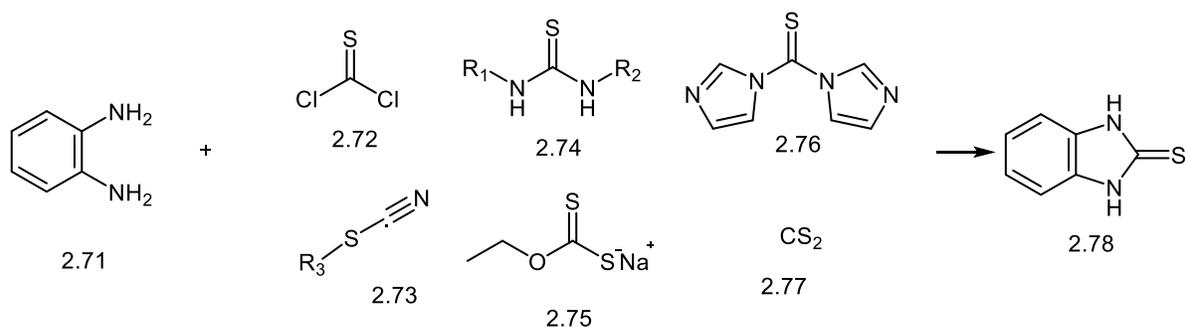
Es el método más versátil para sintetizar benzimidazoles e implica la reacción de 1,2-diaminoarenos (**2.60**) con especies carbonílicas principalmente. Esta vía puede dar paso a diversos derivados, los cuales se mencionarán a continuación:

1*H*-Benzimidazol-2(3*H*)-onas, 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-tionas y 2-amino-1*H*-benzimidazol: La reacción de 1,2-diaminoarenos con cloruro de *N,N*-dietilcarbamoilo (**2.61**), fosgeno (**2.62**), isocianatos (**2.63**), pirocarbonato de dietilo (**2.64**), ésteres de carbonato (**2.65**), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, **2.66**), ácido cianico (**2.67**), urea (**2.68**), o dióxido de carbono (**2.69**) resulta en derivados 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-onas (**2.70**). Generalmente se prefiere el uso de urea o sus derivados al fosgeno debido a la toxicidad de este último (**Esquema 2.2**).³²



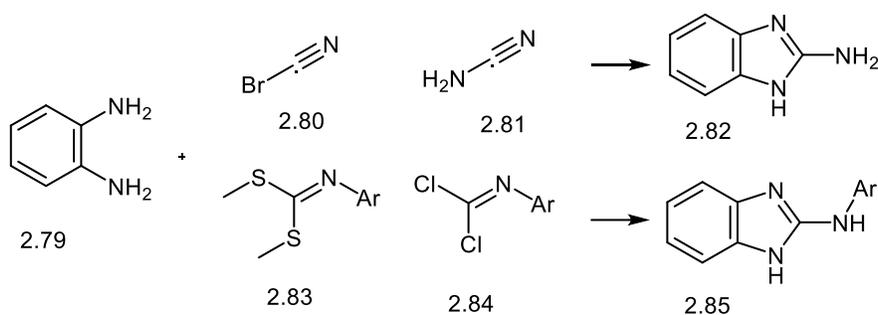
Esquema 2.2: Síntesis de **2.70** por medio del uso de diversos reactivos.

Con tiofosgeno (**2.72**), tiocianatos (**2.73**), tioureas (**2.74**), etilxantato de sodio (**2.75**), 1,1'-tiocarbonildiimidazol (**2.76**), o disulfuro de carbono en medio básico (**2.77**), se pueden obtener las 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-tionas (**2.78**). En el **Esquema 2.3** se aprecian estos reactivos.³²



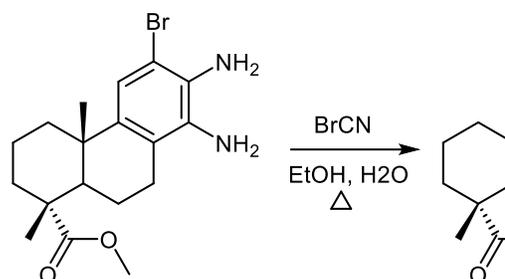
Esquema 2.3: Síntesis de **2.78** por medio del uso de diversos reactivos.

Los haluros de cianógeno y la cianamida reaccionarán con un 1,2-diaminoareno (**2.79**). El bromuro de cianógeno (**2.80**) ofrece rendimientos usualmente altos. La cianamida (**2.81**), calentada en la presencia de ácido clorhídrico es un sustituto adecuado de los haluros de cianógeno en estas reacciones. Un imidato funcionalizado amplía el alcance del procedimiento sintético a los 2-amino-1*H*-benzimidazoles (**2.82**). Ya sea arilditioimidocarbonatos de dimetilo (**2.83**) o sus derivados de dicloro correspondientes (**2.84**) se pueden convertir en 2-(arilamino) benzimidazoles (**2.85**) con buenos rendimientos (**Esquema 2.4**).³²



Esquema 2.4: Síntesis de **2.82** y **2.85** por medio del uso de diversos reactivos.

En el **Esquema 2.5**, se puede observar un intermediario de síntesis para compuestos antitumorales obtenido del 1,2-diaminoareno correspondiente (**2.86**).⁷⁰ Una aplicación reciente de bromuro de cianógeno para la síntesis del compuesto **2.87**,

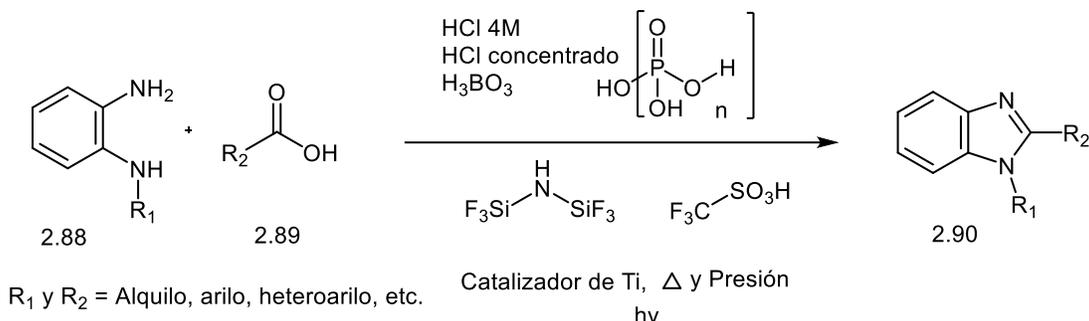


Esquema 2.5: Síntesis, a partir de **2.86**, de **2.87** por medio de bromuro de cianógeno.

Muchos 2-alkil-, aril- o heteroaril-1*H*-benzimidazoles se pueden producir a partir de la reacción entre los derivados de 1,2-diaminoarenos y un ácido carboxílico o sus derivados; inclusive otras especies químicas como los alquenos y los alcoholes se pueden usar como materias primas y la sustitución adecuada en los grupos amino del 1,2-diaminoareno puede fungir para crear el núcleo de benzimidazol deseado. Cada uno de los sustratos anteriormente mencionados para ejecutar el cierre del anillo amerita algunos comentarios.

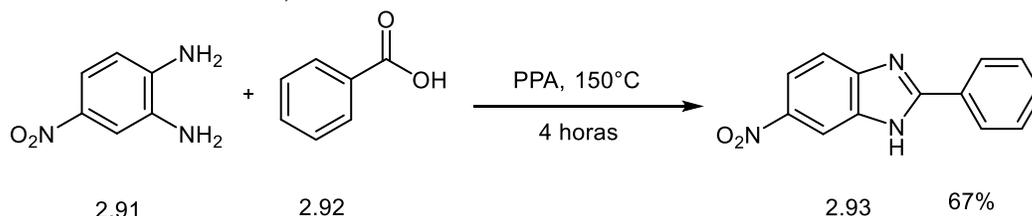
○ El ácido carboxílico (**2.89**) generalmente requiere fuertes condiciones ácidas, como las usadas por Phillips, consistiendo en ácido clorhídrico 4 M. Los 2-aril-1*H*-benzimidazols requieren condiciones más drásticas como ácido clorhídrico concentrado o ácido polifosfórico (PPA). Aunque la mayoría de los ácidos alifáticos reaccionan con bastante facilidad, se necesitan condiciones de reacción más vigorosas para especies estéricamente impedidos. También se ha usado el ácido bórico, hexametildisilazano en presencia de una cantidad catalítica de ácido triflico, calentamiento con catalizador de titanio, calentamiento bajo presión o el uso de condiciones fotolíticas. Esta síntesis se puede llevar a cabo a temperatura ambiente usando ácido clorhídrico y una resina ácida tal como Dowex-50W-X8. Todo esto se ilustra en el **Esquema 2.6**. El principal problema con la

reacción de Phillips es que los grupos amino compiten con el grupo carbonilo del ácido por el protón catalizador ácido y esto, naturalmente, inhibe la adición nucleofílica al grupo carbonilo.³²



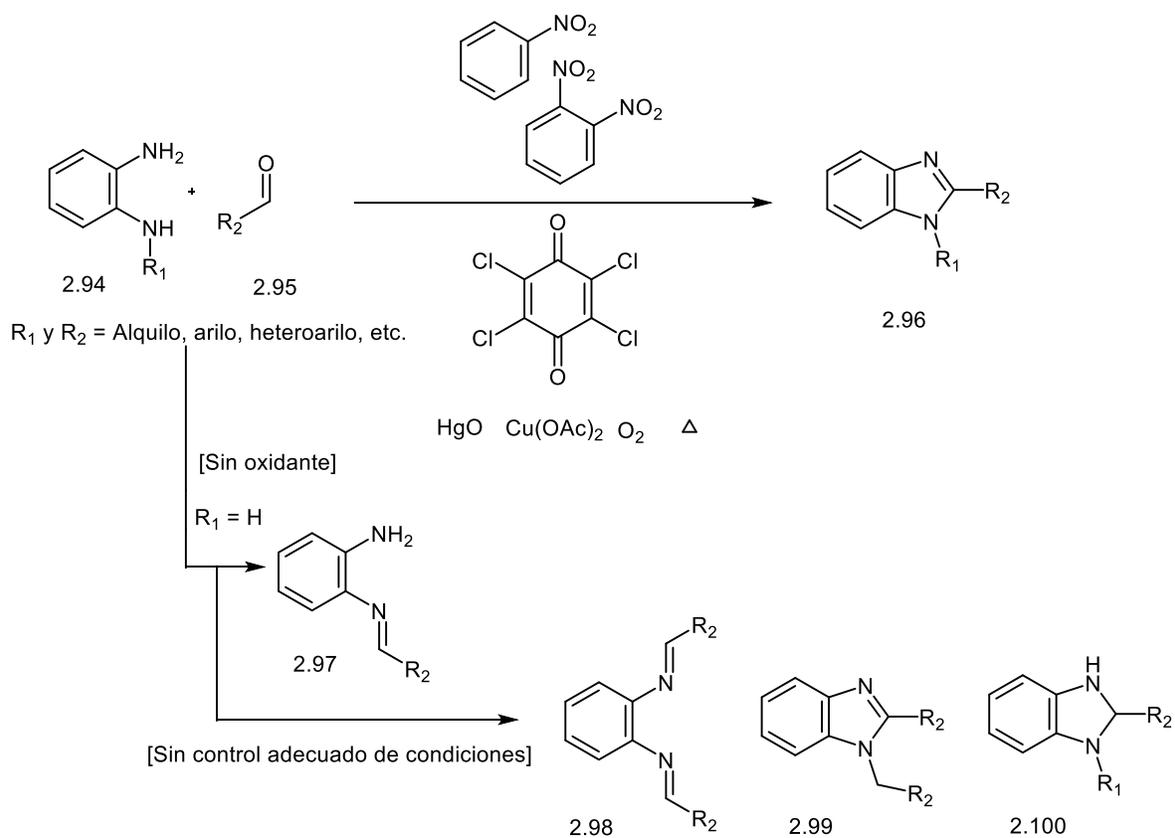
Esquema 2.6: Síntesis a partir de 1,2-diaminoarenos (**2.88**) y **2.89**, de benzimidazoles sustituidos en la posición 1 o 2 (**2.90**) y benzimidazoles *N*-sustituidos por medio de diversos reactivos.

El **Esquema 2.7** muestra el uso de PPA con el 1,2-diaminoareno correspondiente (**2.91**)⁷¹ y el respectivo ácido (**2.92**) en la obtención del intermediario benzimidazólico 5-nitro-2-fenil-1*H*-benzimidazol (**2.93**), usado en la síntesis de compuestos probados en la autofagia y apoptosis de células de cáncer de mama,



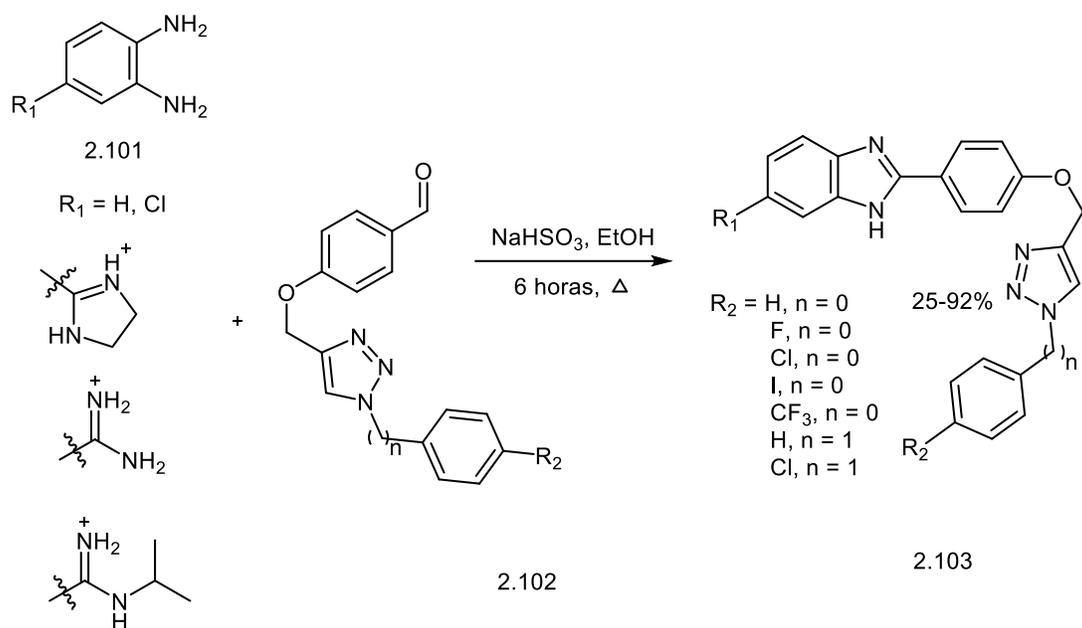
Esquema 2.7: Síntesis de **2.93** en medio ácido proporcionado por PPA.

○ El uso de aldehídos (**2.95**) debe permitir un medio oxidante para generar los benzimidazoles. El producto de reacción inicial, usando una cantidad equimolar de cualquier aldehído alifático, aromático o heteroaromático, es la monobase de Schiff correspondiente (**2.97**), pero en presencia de un agente oxidante adecuado, estas especies químicas se ciclan a benzimidazoles. El oxígeno atmosférico, acetato de cobre, óxido de mercurio(II) y cloranilo pueden lograr el efecto deseado. A veces solo es necesario calentar el aldehído y la diamina unos pocos minutos en solución de nitrobenzeno o 1,2-dinitrobenzeno para formar el benzimidazol 2-sustituido con buen rendimiento. A menos que las condiciones de reacción sean cuidadosamente controladas, se pueden esperar productos secundarios tales como las dibases de Schiff (**2.98**), benzimidazoles 1,2-disustituidos (**2.99**) y dihidrobenzimidazol (**2.100**). Todo esto se ilustra en el **Esquema 2.8**.³²



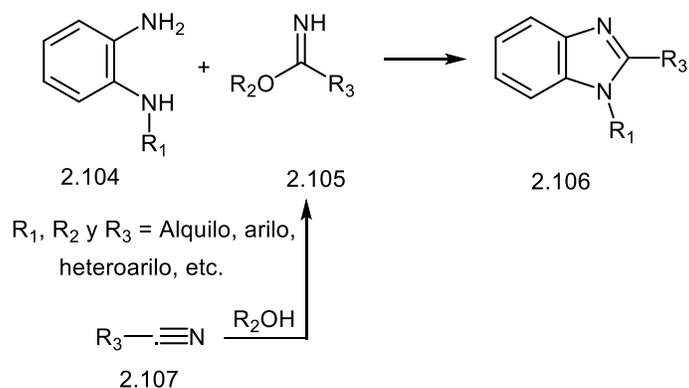
Esquema 2.8: Síntesis de **2.96** a partir de aldehídos y condiciones oxidantes; también se incluyen los productos resultantes de esta síntesis en la ausencia de agentes oxidantes y en condiciones sin un control adecuado.

Actualmente, se usan otros reactivos para catalizar la reacción entre aldehídos y 1,2-diaminoarenos con el fin de realizar una síntesis fácil, eficaz y óptima. El **Esquema 2.9**, muestra la síntesis de benzimidazoles, a partir de 1,2-diaminoareno (**2.101**) y del aldehído (**2.102**) correspondiente⁷², los cuales son usados en pruebas contra cáncer de pulmón (**2.103**)



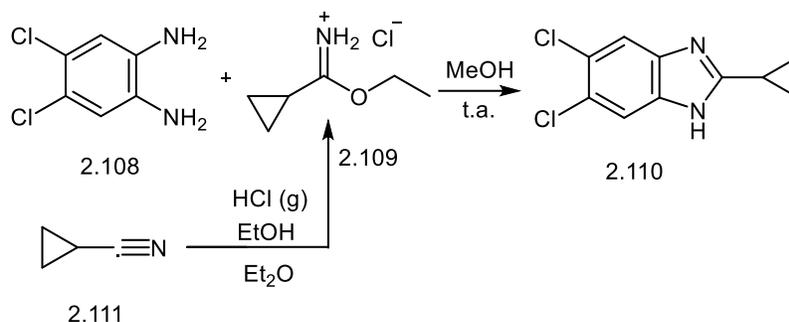
Esquema 2.9: Síntesis de **2.103** a partir de aldehídos y condiciones oxidantes; también se incluyen los productos

- Los imidatos (**2.105**) son una opción a los ácidos carboxílicos, tomando en cuenta que el grupo imino es mucho más básico para ser activado por un medio ácido. Estos pueden prepararse a partir de los nitrilos (**2.107**) o fabricarse *in situ* (**Esquema 2.10**).³²



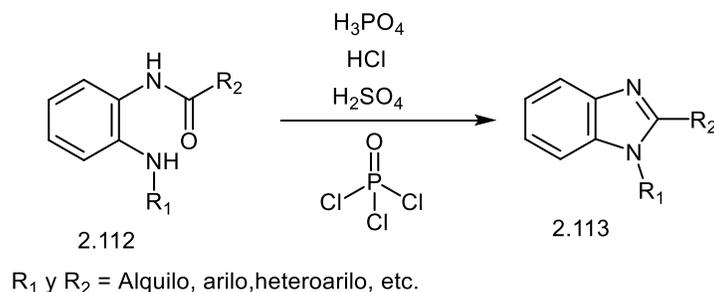
Esquema 2.10: Síntesis de **2.106** a partir de **2.105**. El primero fue preparado previamente de **2.107**

Hoy en día, en la literatura, se reportan el uso de imidatos. El **Esquema 2.11** muestra a partir del respectivo 1,2-diaminoareno sustituido (**2.108**) y del imidato correspondiente (**2.109**), la síntesis de un intermediario benzimidazólico (**2.110**), usado en la obtención de candidatos inhibidores de la ureasa; dicho imidato fue sintetizado previamente de un nitrilo (**2.111**).⁷³



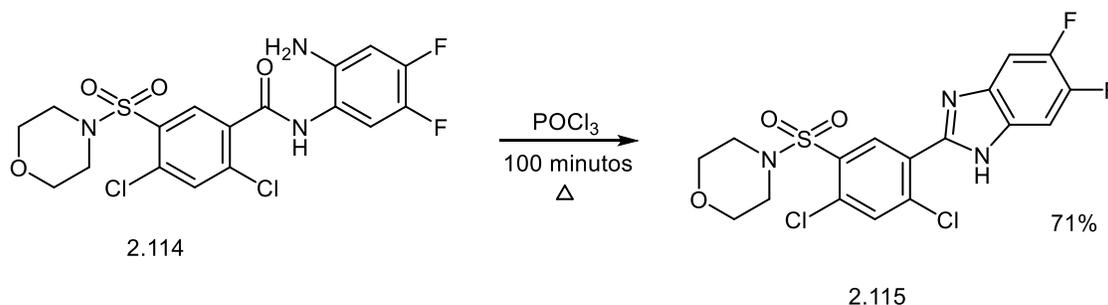
Esquema 2.11: Síntesis de **2.110** a partir de **2.109** y **2.108**, en condiciones de temperatura ambiente (rendimiento no reportado).

o Hasta el momento, se ha hablado de la reacción de 1,2-diaminoarenos sin sustitución en los grupos amino o con grupos pequeños que no interfieren en el proceso de síntesis. Sin embargo, cuando se funcionaliza adecuadamente uno de los grupos amino tornándolo en 1-(acilamino) o 1-(aroilamino) (**2.112**), tiende a reaccionar por termólisis catalizada o no formando un benzimidazol sustituido en posición 2. Los rendimientos son mucho mejores que los obtenidos por la reacción de un 1,2-diaminoareno y un ácido carboxílico. El tratamiento con ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico en medio acuoso o etanólico y cloruro de fosforilo, ha sido usado exitosamente. (**Esquema 2.12**).³²



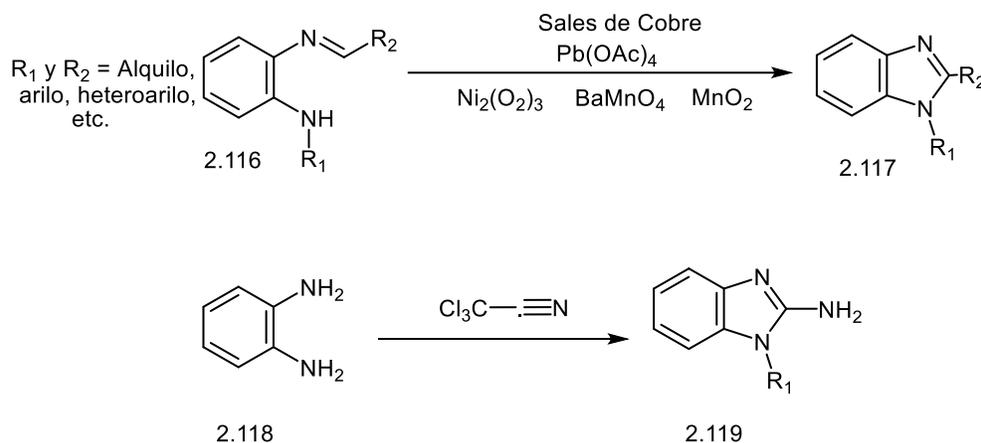
Esquema 2.12: Síntesis, a partir del cierre intramolecular de **2.112** por el uso de diversos reactivos reportados, de **2.113**.

En la actualidad, algunos de los reactivos antes mencionados se siguen utilizando para catalizar el cierre de 1,2-diaminoarenos sustituidos adecuadamente. En el **Esquema 2.13** se puede apreciar un ejemplo práctico de esta metodología, al partir del diaminoareno correspondiente (**2.114**) en la síntesis de un benzimidazol (**2.115**), usado como inhibidor de la autotaxina en la disminución de la metástasis de melanoma.⁷⁴



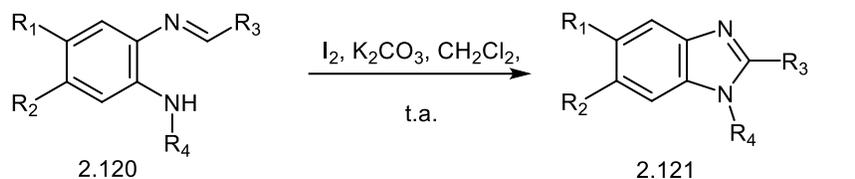
Esquema 2.13: Síntesis de **2.115** a partir del cierre intramolecular de **2.114** catalizado por oxicloruro de fósforo,

○ Las monobases de Schiff (**2.116**) de 1,2-diaminoarenos se ciclan a los benzimidazoles 2-sustituidos mediante agentes oxidantes tales como sales de cobre, acetato de plomo (IV), peróxido de níquel, dióxido de manganeso activo y manganato de bario. El método puede ser extendido a la preparación de 2-aminobenzimidazols (**2.119**) formando una base de Schiff a partir de tricloroacetronitrilo (**Esquema 2.14**).³²



Esquema 2.14: Uso de monobases de Schiff a partir de un cierre intramolecular catalizado de **2.116** para la síntesis de **2.117**. También se ilustra la capacidad de esa metodología partiendo de **2.118** para obtener a **2.119**

Actualmente, se reporta el cierre intramolecular de las moléculas antes mencionadas con diversos reactivos. El **Esquema 2.15** muestra la síntesis de benzimidazoles 2-sustituidos (**2.121**) por **catálisis oxidativa con yodo**.⁷⁵



$\text{R}_1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Br}$

$\text{R}_2 = \text{H}, \text{NO}_2, \text{Me}, \text{Br}$

$\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OH-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4,$

$4\text{-CN-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 3\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4,$

$2,4\text{-Cl-C}_6\text{H}_3, 1,3,5\text{-Me-C}_6\text{H}_2, 2\text{-Piridilo}, 1\text{-Naftilo}, \text{C}_2\text{H}_2\text{-C}_6\text{H}_5,$

Propilo, Isopropilo, tert-butilo, ciclohexilo, CO_2Et , CH_2SMe ,

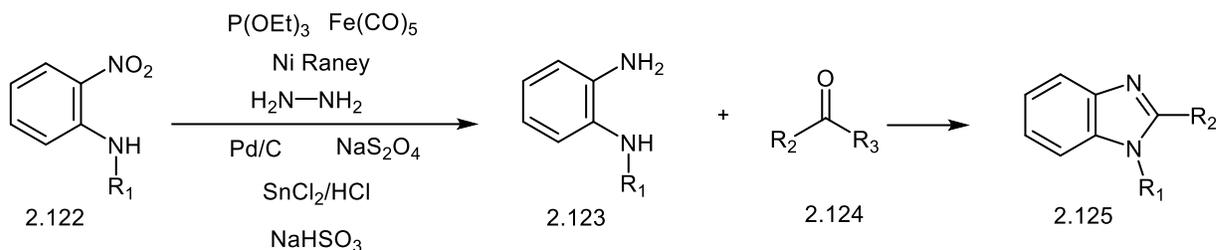
$\text{R}_4 = \text{H}, \text{Me}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{Tosilo}, \text{COC}_6\text{H}_5, \text{COC}_6\text{H}_5, \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9, \text{CO}_2\text{C}_3\text{H}_7$

33-99%

Esquema 2.15: Uso de una monobase de Schiff (**2.120**) para la síntesis de **2.121** por catálisis oxidativa.

2.1.2.2. A partir de los derivados de 2-nitroanilinas

A menudo, es más conveniente usar una 2-nitroanilina (**2.122**) que un 1,2-diaminoareno como sustrato para la ciclación y posterior formación del benzimidazol deseado. Para ello, estos pueden reducirse secuencialmente o hidrogenarse y luego ciclarse, o pueden combinarse los pasos de reducción y ciclación. Los agentes reductores reportados incluyen fosfito de trietilo, pentacarbonilhierro, níquel Raney/hidrazina, paladio/carbono, metal/ácido, cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico, bisulfito y ditionito (**Esquema 2.16**).³²

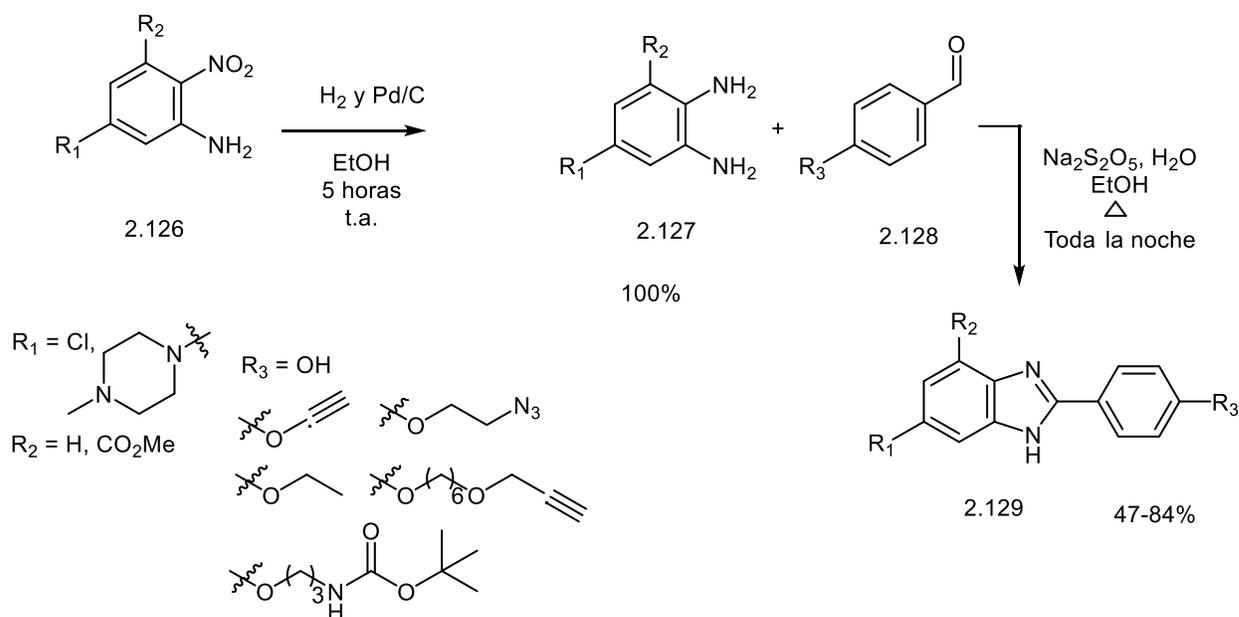


R₁ y R₂ = Alquilo, arilo,
heteroarilo, etc.

R₂ = Alquilo, arilo, heteroarilo, etc.
R₃ = H, OH, etc.

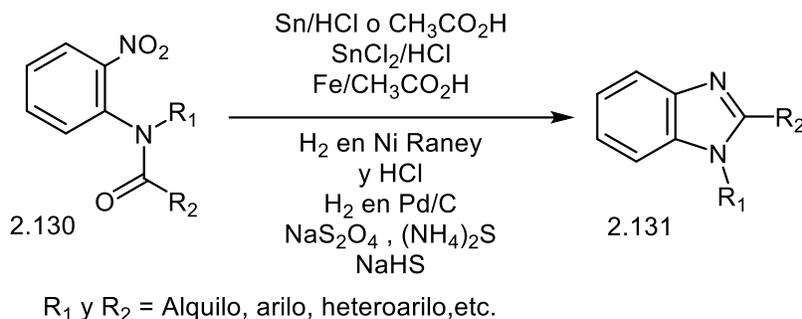
Esquema 2.16: Reducción de **2.122** por medio del uso de diversos reactivos para la posterior ciclación con **2.124**.

La literatura reporta el uso de algunos de estos reactivos para obtener benzimidazoles por medio de la metodología reducción/ciclación. El **Esquema 2.17** muestra que a partir de la reducción de las respectivas nitroanilinas (**2.126**) a 1,2-diaminoarenos (**2.127**) con la posterior ciclación usando diversos aldehídos (**2.128**)⁷⁶ se lleva a cabo la síntesis de intermediarios benzimidazólicos (**2.129**) usados en la obtención de productos que funcionan como inhibidores de la ADN y ARN topoisomerasa I



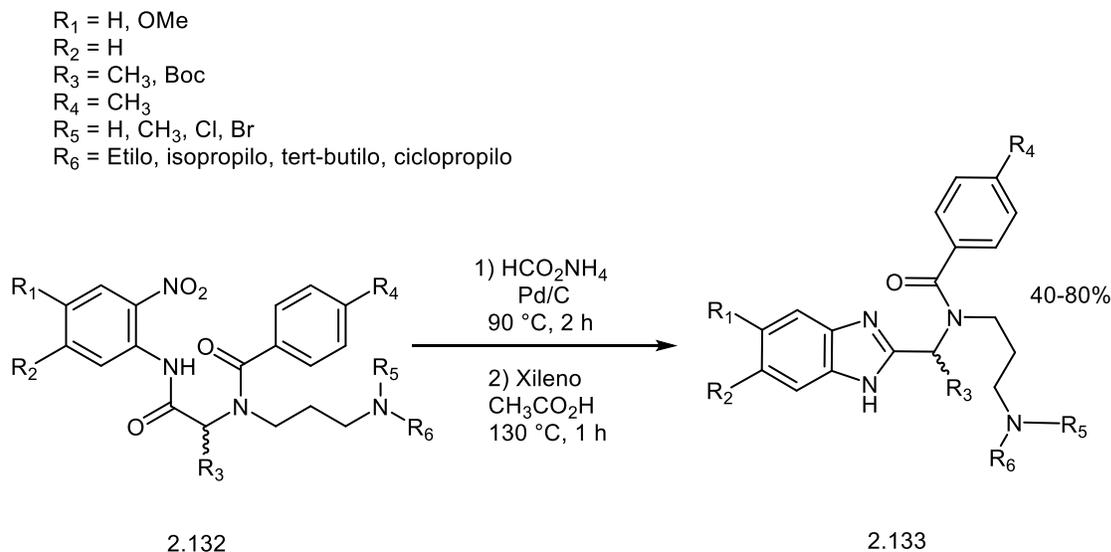
Esquema 2.17: Reducción/ciclación de **2.126** a **2.129** mediante H₂ en Pd/C. El cierre se catalizó por metabisulfito de sodio (Na₂S₂O₅).

Por otro lado, se reporta que las *N*-(acil, aril, heteroaril)-2-nitroanilinas (**2.130**) se ciclan fácilmente en presencia de reductores como estaño y ácido acético o clorhídrico, cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico, hierro y ácido acético, hidrógeno en paladio sobre carbono e hidrógeno con níquel Raney y ácido clorhídrico, ditionito sódico, hidrosulfuro sódico o sulfuro de amonio (**Esquema 2.18**).³²



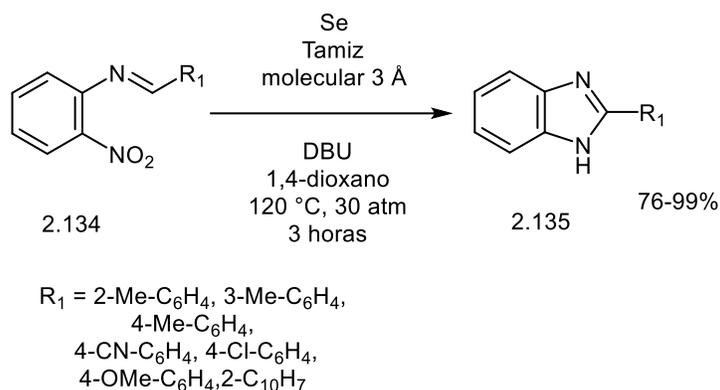
Esquema 2.18: Reducción/ciclación intramolecular de **2.130** con diversos reactivos reportados en la literatura.

En la literatura, el uso de especies como **2.130** es reportado de manera satisfactoria; tal es el caso que a partir de la *N*-acil-2-nitroanilina adecuada (**2.132**) es posible la síntesis de benzimidazoles intermediarios (**2.133**) para la obtención de inhibidores de la proteína huso quinesina, cuyo fin es relentizar crecimientos tumorales (**Esquema 2.19**).⁷⁷



Esquema 2.19: Reducción/ciclación intramolecular de **2.132** para la obtención de **2.133**.

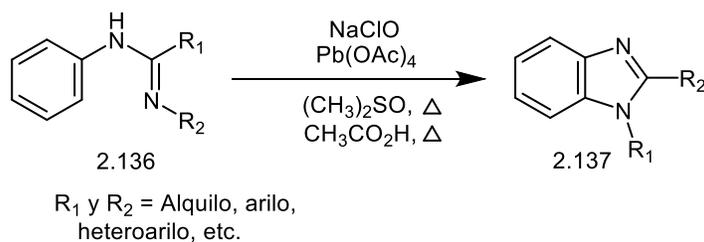
Las bases de Schiff de 2-nitroanilinas se ciclan fácilmente, siempre que esté presente un agente reductor.¹⁵⁴ El **Esquema 2.20** muestra la síntesis de benzimidazoles 2-sustituídos (**2.135**), a partir de la reducción con selenio y monóxido de carbono de las benciliden(2-nitroaril)aminas correspondientes (**2.134**) en condiciones relativamente suaves (**Esquema 2.20**).⁷⁸



Esquema 2.20: Reducción/ciclación intramolecular de **2.134** para la síntesis de **2.135** en medio reductor.

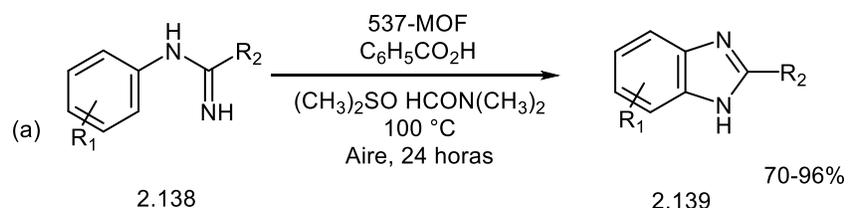
2.1.2.3. A partir de la ciclación de amidinas

Los amidinas (**2.136**) pueden ciclarse en condiciones oxidativas o ácidas, o simplemente calentando los reactivos para formar 1,2-(alquil, aril, heteroaril)-1*H*-benzimidazoles. El tratamiento con hipoclorito de sodio, acetato de plomo, el calentamiento en ácido acético o simplemente reflujo durante unos minutos en sulfóxido de dimetilo también son exitosos (**Esquema 2.21**).



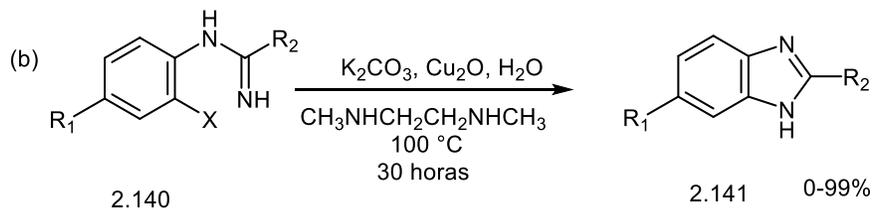
Esquema 2.21: Reducción/ciclación intramolecular de **2.136** para la síntesis de **2.137** en medio reductor.

En la actualidad, se usan otros reactivos para activar el hidrógeno en posición *orto* al grupo amidino o, en otros casos, este hidrógeno se sustituye por halógenos. En el Esquema 22 se pueden observar 2 reacciones: la reacción (a) implica el cierre de la respectiva amidina (**2.138**) con MOF-537 (Metal Organic Framework 537) en ácido benzoico y DMSO (sulfóxido de dimetilo)/DMF (*N,N*-dimetilformamida) para obtener el respectivo benzimidazol (**2.139**); la reacción (b) implica un cierre parecido, pero una amidina con un átomo de halógeno en posición *orto* del anillo benzénico (**2.140**), catalizada por óxido de cobre con *N,N'*-dimetiletilendiamina como ligando para obtener el producto deseado (**2.141**) (Esquema 2.22).^{79,80}



$R_1 = \text{H, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 4-I, 3-OMe, 4-OMe, 3-Br, 3-F-4-OMe}$

$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-5-F-C}_6\text{H}_3, 2\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-5-Cl-C}_6\text{H}_3$



$X = \text{Cl, Br, I}$

$R_1 = \text{Me, Cl, NO}_2, \text{OMe}$

$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_5, \text{Me, 4-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CN-C}_6\text{H}_4$

Esquema 2.22: Ciclación de amidinas aromáticas con activación de hidrógenos en posición *orto* (a) y con activación de halógenos en la misma posición (b)

Referencias

- 31 Gaba, M., Mohan, C., *Med. Chem. Res.*, **2016**, *25*, 173-210.
- 32 Grimmett, M.R., *Science of Synthesis*, **2002**, *12*, 529-612.
- 33 Ajani, O.O., Aderohunmu, D.V., Ikpo, C.O., Adedapo, A.E., Olanrewaju, I.O., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2016**, *349*, 475-506.
- 34 Chawla, A., Kaur, G., Sharma, A.K., *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res.*, **2012**, *2*, 148-159.
- 35 Hassan, M.T. (2007) *Bioactive Heterocycles III*. Springer. Berlin. Pag. 88.
- 36 Ellis, G.P., Jones, R.T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1974**, 903-909.
- 37 Wright, J.B., *Chem. Rev.*, **1951**, *48*, 397-541.
- 38 Katritzky, A.R., (2010) *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 3rd Edition, Elsevier Ltd, Amsterdam. Pag. 593.
- 39 Joules, J.A., Mills, K. (2010) *Heterocyclic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons Publications, West Sussex. Pag. 505.
- 40 Bansal, Y., Silakari, O., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 6208-6236.
- 41 Song, D., Ma, S., *Chem. Med. Chem.*, **2016**, *11*, 646-659.
- 42 Shrivastava, N., Naim, M.J., Alam, M.J., Nawaz, F., Ahmed, S., Alam, O., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2017**, *350*, e1700040, 1-80.
- 43 Alaqeel, S.I., *J. Saudi Chem. Soc.*, **2017**, *21*, 229-237
- 44 Yadav, G., Ganguly, S., *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *97*, 419-443.
- 45 Vitaku, E., Smith, D.T., Njardarson, J.T., *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 10257-10274.
- 46 Narasimhan, B., Sharma, D., Kumar, P., *Med. Chem. Res.*, **2012**, *21*, 269-283.
- 47 Kedar, M.S., Dighe, N.S., Pattan, S.R., Musmade, D.S., Thakur, D., Bhosale, M., Gaware, V.M., *Der Pharma Chemica*, **2010**, *2*, 249-256.
- 48 Maruthamuthu, Rajam, S., Stella, C.R., Dileepan, B., Ranjith, R., *J. Chem. Pharm. Res.*, **2016**, *8*, 505-526.
- 49 Hanušová, V., Skálová, L., Králová, V., Matoušková, P., *Curr. Cancer Drug Tar.*, **2015**, *15*, 35-52.
- 50 Elagab, H.A., *Elixir Appl. Chem.*, **2016**, *90*, 37597-37638.

-
- 51 Quiroz, H. (1999) *Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos*. Editorial Limusa. Mexico. Pag. 460.
- 52 Camargo, B., Cruz, A. (2001) *Glosario de términos en parasitología y ciencias afines*. Editorial Plaza y Valdes. Mexico. Pag. 337.
- 53 <http://vademecumavisa.org.ve/fichapro.php?recordId=687> (consultado el 27/Marzo/2018)
- 54 <http://vademecumavisa.org.ve/fichapro.php?recordId=529> (consultado el 27/Marzo/2018)
- 55 Pandeya, S.N., Rai, P., *J. Sci. Res. Phar.*, **2012**, *1*, 1-4.
- 56 Mamedov, V.A., *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 42132-42172.
- 57 Gordon, M.H. (1990) *Principles and Applications of Gas Chromatography in Food Analysis*. Ellis Horwood. London. Pag. 269.
- 58 <https://www.vademecum.es/principios-activos-bendamustina-L01AA09> (consultado el 27/Marzo/2018)
- 59 Vormoor, B., Veal, G. J., Griffin, M.J., Boddy, A.V., Irving, J., Minto, L., Case, M., Banerji, U., Swales, K.E., Tall, J.R., Moore, A.S., Toguchi, M., Acton, G., Dyer, K., Schwab, C., Harrison, C.J., Grainger, J.D., Lancaster, D., Kearns, P., Hargrave, D., Vormoor, J., *Pediatr. Blood Cancer*, **2017**, *64*, e26351, 1-4.
- 60 Izar, B., Sharfman, W., Hodi, F.S., Lawrence, D., Flaherty, K.T., Amaravadi, R., Kim, K.B., Puzanov, I., Sosman, J., Dummer, R., Goldinger, S.M., Lam, L., Kakar, S., Tang, Z., Krieter, O., McDermott, D.F., Atkins, M.B., *Cancer Medicine*, **2017**, *6*, 1904-1914.
- 61 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952978> (consultado el 27/Marzo/2018)
- 62 Singh, N., Pandurangan, A., Rana, K., Anand, P., Ahamad, A., Tiwari, A.K., *International Current Pharmaceutical Journal*, **2012**, *1*, 119-127.
- 63 Sachs, G., Shin, J.M., Howden, C.W., *Aliment Pharmacol. Ther.*, **2006**, *23 (Suppl. 2)*, 2–8.
- 64 Largeron, M., Huy, K.M., *Synthesis*, **2017**, *49*, A–M.
- 65 <http://www.nytimes.com/1998/06/09/us/heart-drug-withdrawn-as-evidence-shows-it-could-be-lethal.html> (consultado el 27/Marzo/2018).
- 66 Oyama, M.A., Sleeper, M.M., Smith, S.W.K., Tilley, L.P. (2008) *Manual of Canine and Feline Cardiology*. 4th Edition. Elsevier Health Sciences. Pag. 127.
- 67 Vickers, R.J., Tillotson, G.S., Nathan, R., Hazan, S., Pullman, J., Lucasti, C., Deck, K., Yacyshyn, B., Maliakkal, B., Pesant, Y., Tejura, B., Roblin, D., Gerding, D.N., Wilcox, M.H., *Lancet Infect. Dis.*, **2017**, *17*, 735-744.

-
- 68 Khokra, S.L., Choudhary, D., *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, **2011**, *1*, 476-486.
- 69 Bountra, C., Munglani, R., Schmidt, W.K. (2003) *Pain: Current Understanding, Emerging Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery*. Marcel Dekker. New York. Pag. 868.
- 70 Gu, W., Miao, T.T., Hua, D.W., Jin, X.Y., Tao, X.B., Huang, C.B., Wang, S.F., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2017**, *27*, 1296-1300.
- 71 Zhang, J., Yao, D., Jiang, Y., Huang, J., Yang, S., Wang, J., *Bioorg. Chem.*, **2017**, *72*, 168-181.
- 72 Bistrović, A., Krstulović, L., Harej, A., Grbčić, P., Sedić, M., Koštrun, S., Pavelić, S.K., Bajić, M., Raić-Malić, S., *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *143*, 1616-1634.
- 73 Mentеше, E., Bektaş, H., Sokmen, B.B., Emirik, M., Çakır, D., Kahveci, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2017**, *27*, 3014-3018.
- 74 Banerjee, S., Norman, D.D., Lee, S.C., Parrill, A.L., Pham, T.C.T., Baker, D.L., Tigyi, G.J., Miller, D.D., *J. Med. Chem.*, **2017**, *60*, 1309-1324.
- 75 Hu, Z., Zhao, T., Wang, M., Wu, J., Yu, W., Chang, J., *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 3152-3158.
- 76 Ranjan, N., Story, S., Fulcrand, G., Leng, F., Ahmad, M., King, A., Sur, S., Wang, W., Tse-Dinh, Y.C., Arya, D.P., *J. Med. Chem.*, **2017**, *60*, 4904-4922.
- 77 Carbajales, C., Sawada, J.I., Marzaro, G., Sotelo, E., Escalante, L., Sánchez-Díaz, A., García-Mera, M.X., Asai, A., Coelho, A., *ACS Comb. Sci.*, **2017**, *19*, 153-160.
- 78 Nishiyama, Y., Fujimoto, M., Sonoda, N., *Synlett*, **2006**, *1*, 109-111.
- 79 Xu, F., Kang, W.F., Wang, X.N., Kou, H.D., Jin, Z., Liu, C.S., *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 51658-51662.
- 80 Peng, J., Ye, M., Zong, C., Hu, F., Feng, L., Wang, X., Wang, Y., Chen, C., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 716-719.

3. HIPÓTESIS

Las fuentes alternas de energía para promover reacciones, como irradiación de infrarrojo y microondas, así como por ultrasonido, han sido utilizados con gran eficacia para llevar a cabo reacciones químicas; por lo tanto, se propone que la generación de nuevos compuestos heterocíclicos de tipo estructural benzimidazol, es posible llevarse a cabo mediante dichas fuentes alternas de activación, añadiendo a las anteriores una nueva combinación simultánea de energías infrarrojo-ultrasonido, para obtener un rendimiento y una selectividad más altos que los obtenidos mediante el método térmico convencional como la mantilla eléctrica de calentamiento.

4. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad es indispensable desarrollar e implementar nuevas estrategias sintéticas que sean amistosas con el medio ambiente mediante el diseño de nuevos procesos, comenzando desde la química aplicada. Nuestro grupo de trabajo tiene como principal línea de investigación la Química Verde. El empleo de condiciones no convencionales de reacción, particularmente el uso de energías de microondas e infrarrojo, así como de ondas mecánicas de ultrasonido y últimamente una combinación simultánea de las energías infrarrojo-ultrasonido, como fuentes alternas de energía para activar reacciones con respecto a la energía térmica, con la finalidad de encontrar una química en vías de sostenibilidad. De acuerdo a lo descrito anteriormente, resulta entonces interesante, el llevar a cabo la producción de series de moléculas que puedan presentar actividad farmacológica interesante como son los derivados del benzimidazol, esto mediante un estudio comparativo entre un calentamiento térmico convencional y condiciones energéticas no convencionales, como el empleo de las energías mencionadas previamente.

También, se hace uso de disolventes verdes, como el agua y etanol, por su accesibilidad económica y facilidad de tratamiento para su recuperación, además de que los dos son un recurso renovable de bajo impacto ambiental.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Obtener diferentes derivados del benzimidazol dentro del contexto de la Química Verde, usando energías como la térmica convencional, infrarrojo, ultrasonido y la combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido.

5.2 Objetivos particulares

1. Llevar a cabo reacciones para la obtención de diversos derivados de los benzimidazoles empleando diversas fuentes alternas de energía a la térmica convencional, como son: infrarrojo, sonicación, la combinación simultánea de las dos últimas, y microondas, en la síntesis de las moléculas objetivo: **5(6)-etanolamino-2-fenil-1*H*-benzimidazol (6.9)**, **5(6)-etanolamino-2-(3,4-dimetoxifenil)-1*H*-benzimidazol (6.10)**, **5(6) etanolamino-2-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1*H*-benzimidazol (6.11)**, **5(6)-etanolamino-2-(2-nitrofenil)-1*H*-benzimidazol (6.12)**, **5(6)-etanolamino-2-(3-nitrofenil)-1*H*-benzimidazol (6.13)** y **5(6)-etanolamino-2-(4-nitrofenil)-1*H*-benzimidazol (6.14)**.

2. Realizar un estudio comparativo para la síntesis de los compuestos mencionados con el empleo de las fuentes alternativas para la activación de las reacciones y la energía térmica.

6. SECCION EXPERIMENTAL

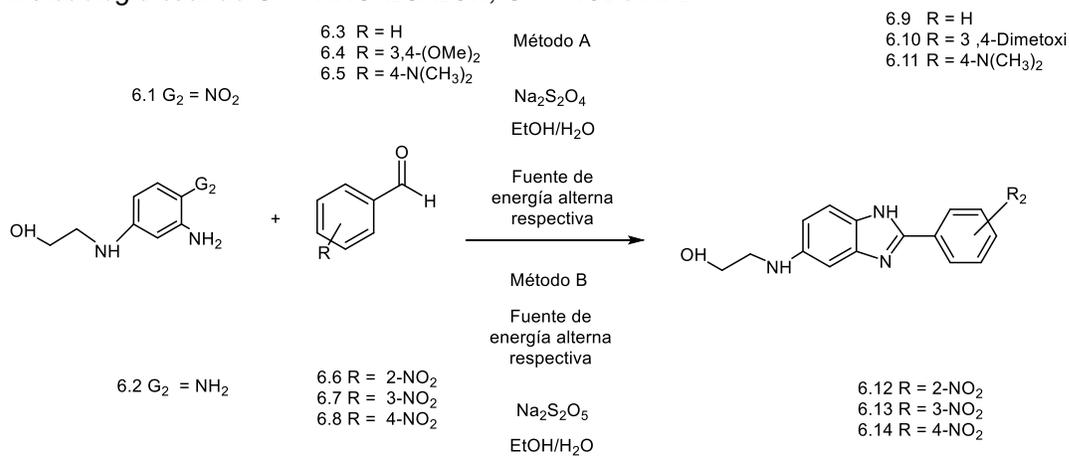
6.1. Material y equipo

Los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación, siendo éstos: 2-nitrobenzaldehído, 3-nitrobenzaldehído, 4-nitrobenzaldehído, 4-dimetilaminobenzaldehído, 3,4,-dimetoxibenzaldehído, benzaldehído, ácido fórmico, 5-etanolamino-2-nitroanilina, 5-etanolamino-1,2-fenilendiamina, metabisulfito de sodio y ditionito de sodio.

Para energía de infrarrojo se usó una lámpara OSRAM de 250W, con filamento de titanio. El equipo de Ultrasonido es Cole-Parmer Inst. CPX500 de 20 KHz. El horno químico de microondas es ESEVE-MIC-1 de 762W y 60Hz de frecuencia. Para la determinación de los puntos de fusión, se utilizó un aparato de FISHER-JOHNS y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo, se realizaron empleando los equipos Perkin-Elmer, modelo Spectrum 400 y Bruker ATR en el rango de 450-4000 cm^{-1} por reflectancia de ATR y FT-IR. Las unidades se reportan en cm^{-1} . Los espectros de masas de baja y alta resolución fueron determinados en un espectrómetro JEOL JMS-AccuTOF T100CC, mediante la técnica de Análisis Directo en Tiempo Real (DART, por sus siglas en ingles), los valores se expresan en unidades masa/carga (m/z). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica ($\text{RMN-}^1\text{H}$) se realizaron en un equipo VARIAN VXR-300s (300 MHz) y un equipo Mercury-300BB. Los desplazamientos químicos están dados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). Se utilizaron como disolventes cloroformo deuterado (CDCl_3) y sulfóxido de dimetilo hexadeuterado ($\text{DMSO-}d_6$).

6.2 Metodologías sintéticas

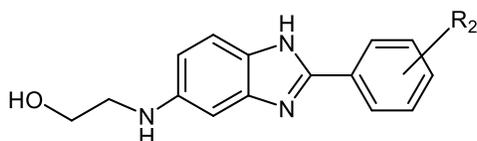
Metodología cuando $G^1 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $G^2 = \text{NO}_2$ o NH_2



Esquema 6.1 Síntesis de 2-aryl-5(6)-etanolamino-1H- benzimidazol

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocan 2 g (10.152 mmol) de 4-etanolamino-1,2-fenilendiamina (**6.1** o **6.2**) en 10 mL de etanol al que posteriormente se le agregaron 1.1 eq. (11.167 mmol) del benzaldehído correspondiente (**6.3-6.8**) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ o $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (3 eq. 5.3 g / 30.456 mmol) en 7 mL de H_2O . Se calentó la mezcla de reacción a reflujo por el tiempo indicado en la **Tabla 7.1**. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y el precipitado (**6.9-6.14**) formado se filtró al vacío, se dejó secar, (los compuestos se purificaron por cromatografía preparativa en un sistema de elución Hexano / Acetato de etilo 6:4). Dando el rendimiento indicado en la **Tabla 7.1**. Posteriormente los puntos de fusión fueron determinados.

Después del tiempo optimizado indicado en las correspondientes tablas para cada uno de los métodos, los respectivos productos se purificaron por cromatografía en columna y se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas convencionales.⁸¹



Referencias

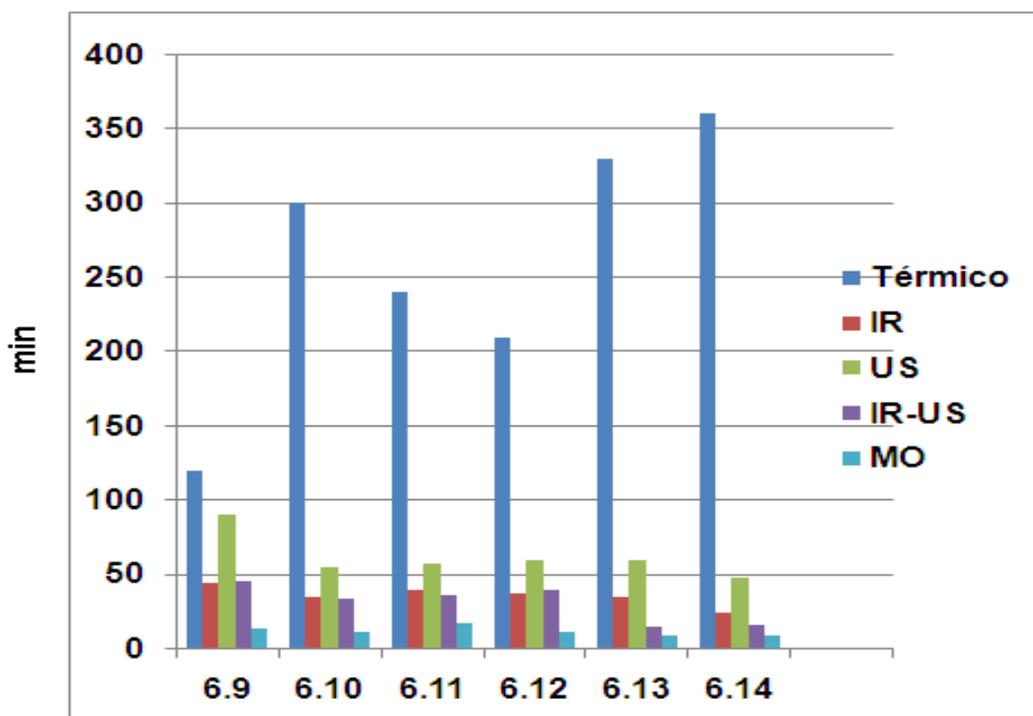
81 Síntesis de derivados 5(6)-aminobenzimidazoles y derivados de 1,2,6-triazaciclonoatrieno, de 1,2,6-triazaciclodecatrieno y 1,2,6-triazacicloundecatrieno, dentro del contexto de la química verde y su evaluación biológica. Luna Mora Ricardo Alfredo. UNAM.2019.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

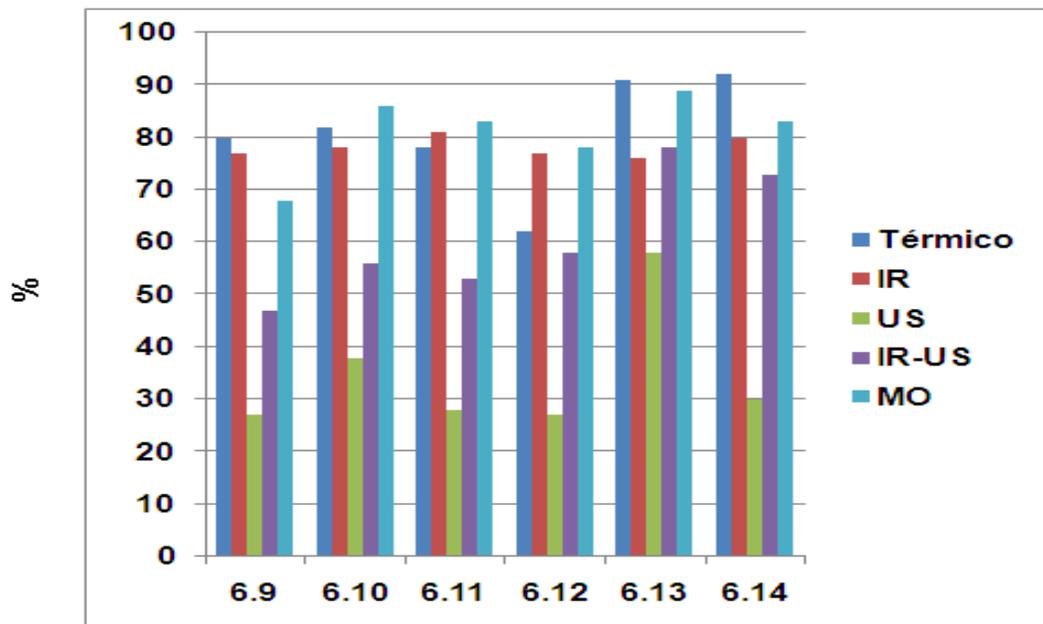
Los resultados generados durante la experimentación se presentan a continuación en la Tabla 7.1, los que son también mostrados en las Gráficas 7.1-7.3.

Compuesto	Térmico (150°C)	IR (100°C)	US ^b (90°C)	IR-US ^c (100°C)	MO ^d (100°C)
	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	Tiempo (min) / Rendimiento (%)	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)
6.9 ^a	120 / 80	45 / 77	90 / 27	46 / 47	14 / 68
6.10 ^a	300 / 82	35 / 78	55 / 38	34 / 56	12 / 86
6.11 ^a	240 / 78	40 / 81	58 / 28	36 / 53	18 / 83
6.12	210 / 62	38 / 77	60 / 27	40 / 58	12 / 78
6.13	330 / 91	35 / 76	60 / 58	15 / 78	9 / 89
6.14	360 / 92	25 / 80	48 / 30	17 / 73	9.5 / 83

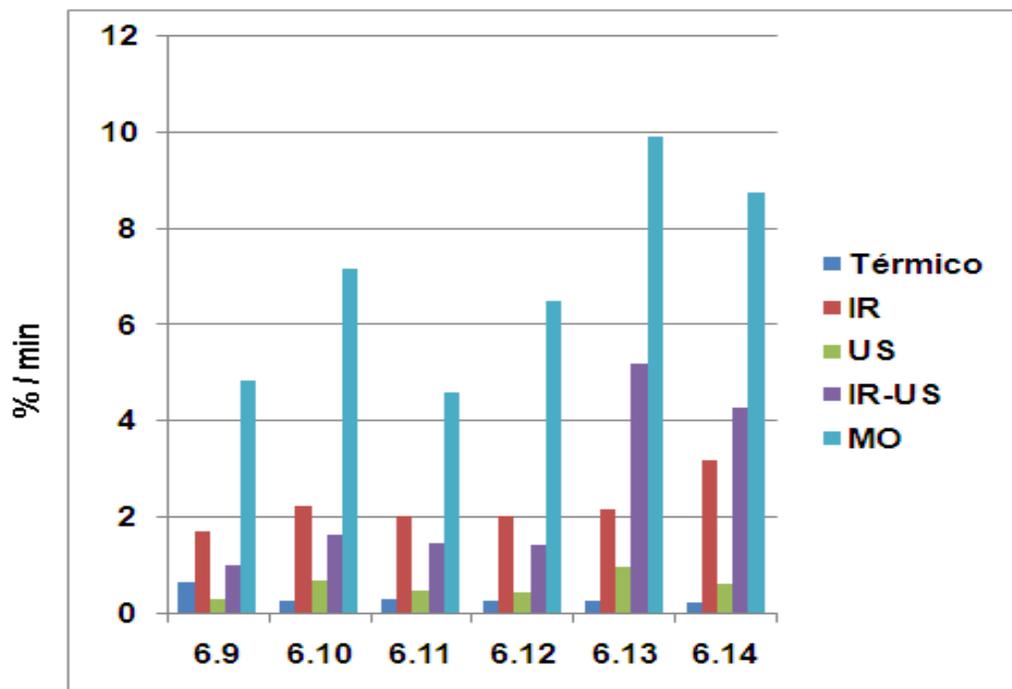
^a Debido a la naturaleza de los dos grupos nitro de la 2-nitroanilina respectiva, ésta se redujo y después se hizo reaccionar con el benzaldehído nitrado correspondiente para obtener el benzimidazol deseado. ^b La irradiación se dio en intervalos de 2 minutos y se deja enfriar 5 minutos. ^c La irradiación se dio en intervalos de un minuto y se deja enfriar 5 minutos. ^d La irradiación se dio durante 20 minutos y se deja enfriar 10 minutos



Gráfica 7.1: Tiempo (minutos) para la síntesis 2-aril-5(6)-etanolamino-1*H*-benzimidazoles.



Gráfica 7.2: Rendimiento (porcentual) para la síntesis 2-aryl-5(6)-etanolamino-1H-benzimidazoles.



Gráfica 7.3: Rendimiento de reacción promedio por unidad de tiempo (porcentual por minuto) para la síntesis 2-aryl-5(6)-etanolamino-1H-benzimidazoles.

Se nota claramente que la mejor fuente alterna de energía fueron las microondas porque hubo menor tiempo de reacción (9–18 minutos) obtenido para cada reacción, además de medianos a buenos rendimientos (68–86%), y sólo empleando el calentamiento térmico se alcanzan resultados similares por la técnica al menos en rendimientos (62–92%), mas no en tiempos (2–6 horas), el uso de MO demuestra alta eficiencia energética; también existen en IR tiempos aceptables (25–45 minutos) y muy parecidos a IR-US (15–46 minutos) pero rendimientos significativamente mayores a los últimos (IR = 76–81%; IR-US = 53–78%) por lo que se consideraría una mejor opción el IR sin uso simultaneo de US. Al usar energía de ultrasonido, se observa que hay tiempos de reacción relativamente altos (48–90 minutos) y rendimientos muy bajos (27–58%). Con los resultados poco favorables de US, sería mejor la energía térmica convencional, ya que la energía de US implicaría más costos en tiempo empleado para llevar a cabo la reacción y en la purificación del producto, que también tendría como fin la recuperación de las materias primas que ya no reaccionaron, por consecuencia el empleo de US no sería recomendable. El análisis anterior se puede ver reflejado en la **Gráfica 7.2** validándose explícitamente de manera gráfica los argumentos antes mencionados.

¿Pero por qué dichos resultados? ¿Cómo buscar una correlación expresamente cualitativa?

Dado que el método térmico con mantilla eléctrica, genera calor por medio de una resistencia eléctrica y energía en forma de calor, cuya transferencia principalmente va darse por un régimen convectivo natural (entre la resistencia y las paredes de la mantilla existe sólo un pequeño volumen de aire que no es forzado a fluir al transferir el calor), cuyas paredes (las de la mantilla) presentan una conductividad térmica variable bajo un estado no estacionario (en la realidad, el calor generado por la resistencia no se mantendrá tan fácilmente constante) y además sin un aislamiento térmico, entonces existirá un mayor desperdicio de la energía para activar la reacción química cuando el flujo de calor viaja adicionalmente a través de las paredes de vidrio del matraz de la reacción, mientras que las energías de microondas e infrarrojo llegarán más rápidamente, después de ser emanada de su fuente se propaga hasta llegar al seno de la mezcla de reacción y es el calor generado en el medio de reacción cuando la radiación (MO) incide sobre él (disolventes) y los propios sustratos, es decir, el calor no se propaga intrínsecamente desde afuera, sino que se produce en la mezcla de reacción.

En los casos donde se activa por US la reacción también genera calor en el medio por la onda compresiva que genera la cavitación, cuyas microburbujas implosionan súbitamente, que al mismo tiempo da otra característica importante a las variables que rigen una reacción cuyo medio sea un fluido del tipo newtoniano: Pasa de un régimen laminar de agitación a uno turbulento al implosionar las burbujas, la turbulencia ayuda a un mejor mezclado del sustrato con los reactantes.

La combinación de US con una fuente irradiante compatible (en nuestro caso, el equipo de microondas no puede ser ocupado en simultáneo dado que el dispositivo para generar US es metálico, lo cual podría generar un arco eléctrico), traería una mejora al rendimiento de reacción tanto respecto al propio método por sonicación como al de la otra forma energética, dado que combina las dos características muy importantes que rigen la reacción: transferencia óptima de calor y óptimo mezclado por un régimen turbulento.

Se podría esperar mejor eficiencia por parte del uso de MO dado que, las reacciones orgánicas asistidas por empleando esta energía ha demostrado que son ecológicas y con mayores rendimientos, particularmente en aquellas cuyas moléculas de los sustratos, así como de los solventes posean un momento dipolar, que al rotar por efecto de las microondas generarán calor suficiente para alcanzar la energía de activación de la reacción. Por lo tanto, es aceptada en el campo de la Química Verde. Tiempo de reacción corto, amplia gama de reacciones, exposición mínima de productos químicos peligrosos y aprovechamiento máximo de la energía; estas características permiten a la síntesis asistida por microondas sea una herramienta eficaz y práctica para la industria, así como la investigación académica.

7.1 Análisis de costo económico-beneficio

Como lo dicta el principio 6 de la Química Verde, los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente, es por lo que a continuación se muestra la evaluación del consumo energético empleado en cada técnica.

$$CE = E_e (1 \text{ Kw}/1000 \text{ W}) \times dt (1\text{h} / 60 \text{ min})$$

Donde: CE = Costo Energético (energía total consumida para producir el calor que será transferido a la reacción, expresada en kWh)

E_e = Energía del equipo en W

dt = tiempo de Reacción en minutos

$$\text{Costo Operativo (\$)} = GG \times (\text{valor económico de la energía en \$ / 1 kWh})$$

Siendo el precio actual en México de la energía eléctrica es de \$0.956 por KW/h. A continuación, se presentan los cálculos para conocer el costo del proceso tomando en consideración que se empleó una parrilla de calentamiento térmico que emplea 700 W para su funcionamiento, una lámpara de irradiación infrarroja de 250 W, una sonda de ultrasonido a 500 W y un microondas a 762 W. El compuesto 6.11 se ha tomado como referencia para ejemplificar el gasto energético para su producción en este trabajo.

- **Térmico**

$$CE = 700 \text{ W} (1 \text{ Kw}/1000 \text{ W}) \times 240 \text{ min} (1\text{h} / 60 \text{ min}) = 2.8 \text{ kW}$$

$$\text{Costo Operativo} = (2.8 \text{ Kw}) (\$ 0.956 / 1 \text{ Kw}) = \$ 2.677$$

- **Infrarrojo**

$$CE = 250 \text{ W} (1 \text{ Kw}/1000 \text{ W}) \times 40 \text{ min} (1\text{h} / 60 \text{ min}) = 0.167 \text{ kW}$$

$$\text{Costo Operativo} = (0.167 \text{ Kw}) (\$ 0.956 / 1 \text{ Kw}) = \$ 0.159$$

- **Ultrasonido**

$$CE = 500 \text{ W} (1 \text{ Kw}/1000 \text{ W}) \times 58 \text{ min} (1\text{h} / 60 \text{ min}) = 0.483 \text{ kW}$$

$$\text{Costo Operativo} = (0.387 \text{ Kw}) (\$ 0.956 / 1 \text{ Kw}) = \$ 0.462$$

- **IR/US**

$$CE = (250 \text{ W} + (500 \text{ W} \times 0.8)) (1 \text{ Kw}/1000 \text{ W}) \times 36 \text{ min} (1\text{h} / 60 \text{ min}) = 0.39 \text{ kW}$$

$$\text{Costo Operativo} = (0.39 \text{ Kw}) (\$ 0.956 / 1 \text{ Kw}) = \$ 0.373$$

- **Microondas**

$$CE = 762 \text{ W} (1 \text{ Kw}/1000 \text{ W}) \times 18 \text{ min} (1\text{h} / 60 \text{ min}) = 0.229 \text{ kW}$$

$$\text{Costo Operativo} = (0.228 \text{ Kw}) (\$ 0.956 / 1 \text{ Kw}) = \$ 0.219$$

En la tabla 7.2 se muestra el gasto monetario en comparación a la energía alterna empleada por cada reacción llevada a cabo. A manera representativa se discutirán solo algunos de los benzimidazoles obtenidos.

Tabla 7.2 Gasto económico (Costo Operativo) de las fuentes alternas empleadas en la síntesis de 2-aril-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazoles.

COMPUESTO	Costo Operativo (\$)				
	TÉRMICO	IR	US	US-IR	MO
6.9	1.338	0.179	0.717	0.476	0.170
6.10	3.346	0.139	0.438	0.352	0.146
6.11	2.677	0.159	0.462	0.373	0.219
6.12	2.342	0.151	0.478	0.414	0.146
6.13	3.681	0.139	0.478	0.155	0.109
6.14	4.015	0.100	0.382	0.176	0.115

La Tabla 7.2 se muestra el gasto económico (gasto operativo) en función de la cantidad de energía utilizada por cada aparato y vía de energía alterna. La irradiación microondas posee precios que oscilan entre 0.109 – 0.219 pesos, lo que la posiciona en los mejores lugares, teniendo como posibles sustitutos al IR (0.100– 0.179 pesos), US (0.382 – 0.717 pesos) e IR-US (0.155 – 0.476 pesos); Se muestra el costo operativo en función de la cantidad de energía utilizada para cada equipo empleado de energía alternativa. Mostrando las más rentables de acuerdo al precio en el siguiente orden: IR >MO >IR-US >US >Térmico. La energía térmica y el ultrasonido presentan el costo operativo más alto de todas las energías empleadas, por lo que a simple vista resultan poco viables para la síntesis de los compuestos objetivo. Mientras que las energías de infrarrojo y microondas presentan los gastos económicos más bajos y los tiempos de reacción más cortos siendo estas la opción más viable en la síntesis de los compuestos.

Tabla 7.3: Costo Energético por reacción para cada compuesto benzimidazólico.

COMPUESTO	Costo Energético (kW)				
	TÉRMICO	IR	US	US-IR	MO
6.9	1.400	0.188	0.750	0.498	0.178
6.1	3.500	0.146	0.458	0.368	0.152
6.11	2.800	0.167	0.483	0.390	0.229
6.12	2.450	0.158	0.500	0.433	0.152
6.13	3.850	0.146	0.500	0.163	0.114
6.14	4.200	0.104	0.400	0.184	0.121

La eficiencia energética se propone ser calculada a través de la media del rendimiento (%) y el costo energético (tabla 7.3) y las siguientes ecuaciones para cada caso:

$$\text{Capacidad Energética} = (\%) / \text{CE} = \% / \text{kW}$$

Donde CE es el Costo Energético expresado en kW (kilo Watts).

Tomando los datos del compuesto 6.11 para los cálculos:

- **Térmico**

$$\text{Capacidad Energética} = (78\% / 2.8 \text{ kW}) = 27.86 \% / \text{kW}$$

- **Infrarrojo**

$$\text{Capacidad Energética} = (81\% / 0.167 \text{ kW}) = 486.00 \% / \text{kW}$$

- **Ultrasonido**

$$\text{Capacidad Energética} = (28\% / 0.483 \text{ kW}) = 0.5793 \% / \text{kW}$$

- **IR/US**

$$\text{Capacidad Energética} = (53\% / 0.39 \text{ kW}) = 135.90 \% / \text{kW}$$

- **Microondas**

$$\text{Capacidad Energética} = (83\% / 0.229 \text{ kW}) = 363.08 \% / \text{Kw}$$

Tabla 7.3 Capacidad Energética para cada reacción de síntesis de los compuestos benzimidazólicos

COMPUESTO	Capacidad Energética (% / kW)				
	TÉRMICO	IR	US	US-IR	MO
6.9	57.14	410.67	36.00	94.31	382.45
6.1	23.43	534.86	82.91	152.04	564.30
6.11	27.86	486.00	57.93	135.90	363.08
6.12	25.31	486.32	54.00	133.85	511.81
6.13	23.64	521.14	116.00	480.00	778.65
6.14	21.90	768.00	75.00	396.38	687.94

Claramente es notorio que los mejores valores pertenecen tanto para MO como también IR, los valores más bajos corresponden al método térmico convencional.

También se calculó la capacidad económica para el empleo de cada energía alternativa, usando la siguiente ecuación:

Capacidad Económica = Rendimiento de la reacción (%) / Costo Operativo (\$)

Con la ayuda de datos (%) y (\$) precedentes (Tabla 7.1 y Tabla 7.2) se realizó el cálculo del valor para cada caso.

Tabla 7.4, Capacidad Económica para la síntesis de cada compuesto benzimidazólico por diferentes energías alternativas.

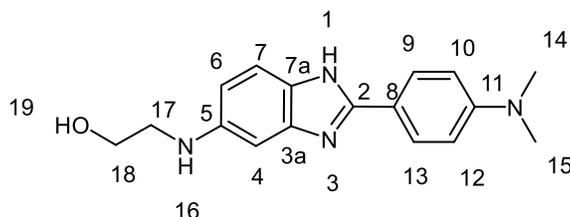
Compuesto	Capacidad Económica (% / \$)				
	TÉRMICO	IR	US	IR-US	MO
6.9	59.79	430.17	37.66	98.74	400.00
6.10	24.51	561.15	86.76	159.09	589.04
6.11	29.14	509.43	60.61	142.09	379.00
6.12	26.47	509.93	56.49	140.10	534.25
6.13	24.72	546.76	121.34	503.23	816.51
6.14	22.91	800.00	78.53	414.77	721.74

Los sencillos cálculos anteriores respecto a la Capacidad Energética y la Capacidad Económica correspondiente a cada una de las fuentes alternativas empleadas muestran de modo más definido qué tipo de métodos de activación energética de las reacciones son los más indicados para llevarlas a cabo con un mínimo impacto ambiental (Costo Energético) y bajo la premisa de que cualquier reacción exitosa en un laboratorio sea objeto de llevarse a la producción de escala industrial, es necesario evaluar cuál metodología disponible sería la más barata (Costo Económico) desde su evaluación a microescala en la síntesis orgánica.

Si bien aparentemente el mejor método de activación era emplear MO (Tabla 7.1 y gráfica 7.3) dados los cortos tiempos necesarios, con los indicadores propuestos (Capacidad Energética y Capacidad Económica) los valores que dan (arriba de 100%) para IR y MO nos demuestran la viabilidad energética y económica para producir la serie de compuestos benzimidazólicos: por cada kW empleado para alimentar la lámpara IR se podrían producir entre 4 y 8 veces los compuestos con un rendimiento óptimo sin gran impacto ambiental, y por cada 1\$ gastado por la energía necesaria para IR se conseguirá producir de 4 a 8 veces , para MO se tiene un comportamiento muy similar pero resulta ser un poco más caro que el emplear IR, aunque es poco significativa la diferencia. La viabilidad del empleo del IR, como ya se había descrito en páginas anteriores, reside en la posibilidad de aumentar fácilmente la cantidad de sustrato deseada para producir mayor cantidad de los compuestos lo cual ayuda a bajar costos, cosa que para MO no ocurre, el contenedor que se irradia tiene una capacidad que no puede ser cambiada.

7.2 Discusión de espectros

A manera representativa se discutirá el compuesto **6.11**. Los demás están compilados más adelante, a manera de resumen.



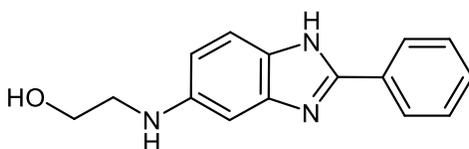
5(6)-Etanolamino-2-(fenil-4-dimetilamino)-1H-benzimidazol (6.11)

En el espectro de infrarrojo la banda en 3375 cm^{-1} se asignó para el enlace N-H; en 3059 cm^{-1} para los CH's aromáticos, mientras que en 2857 cm^{-1} son los metilos y metilenos, respectivamente; en 1640 cm^{-1} aparece la banda de CN; mientras en 1056 cm^{-1} aparece C=C; el enlace C-O se ubicó en 1174 y 1110 cm^{-1} , mientras que el grupo OH está en 1062 cm^{-1} .

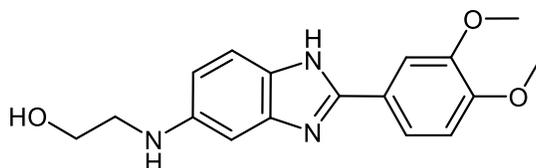
En espectrometría de masas se encuentra el ion molecular y a su vez el pico base en m/z 297 (100%).

En RMN ^1H en 2.8 ppm aparece una señal simple, para un protón intercambiable, OH; en 3.12 ppm aparece una señal triple centrada, que integra para dos protones, H_{17} , con una J 5.7 Hz; y en 3.61 ppm una señal triple centrada, que integra para dos protones, H_{18} , con una J 5.7 Hz; a 5.87 ppm se hay una señal simple que integra para dos protones intercambiables, NH; en 6.65 ppm aparece una señal simple que integra para un protón, H_6 ; mientras que en 6.67 ppm hay una señal simple que integra para un protón, H_4 ; una señal doble centrada en 6.80 ppm, integra para dos protones, $\text{H}_{10,12}$, con una J 8.7 Hz; una señal doble centrada en 7.33 ppm integra para un protón, H_7 , con una J 9 Hz; luego una señal doble centrada en 7.91 ppm integra para dos protones, $\text{H}_{9,13}$, con una J 8.7 Hz.

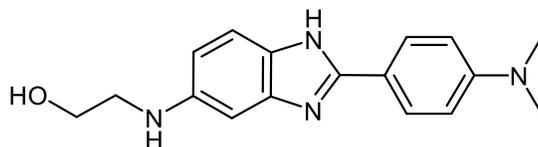
En RMN ^{13}C a 42.2 ppm aparecen los carbonos de los grupos metilo unidos al nitrógeno C_{14} y C_{15} , luego en 46.3 ppm aparece el carbono C_{17} , carbono alifático unido al amino de la posición 5(6); en 59.9 ppm está el carbono C_{18} unido al grupo OH; luego en 93.2 y 111.18 ppm están los carbonos C_4 , C_{10} , C_{12} , que se encuentran en posición *orto* respecto al grupo dimetilamino; mientras en 113.9 ppm está el carbono cuaternario C_8 ; en 114.9 ppm encontramos al carbono C_7 ; en 127.5 ppm se encontraron los carbonos $\text{C}_{9,13}$ que se encuentran en posición *meta* al grupo dimetilamino; los carbonos cuaternarios C_{7a} , C_5 , C_{3a} , C_2 y C_{11} en 128.7, 136.3, 146.2, 148.7 y 151.5 ppm, unidos a la cabeza de puente (C_{7a} y C_{3a}), al residuo del etanolamino, al anillo imidazólico C_2 con el anillo de benceno y, al grupo dimetilamino, respectivamente.



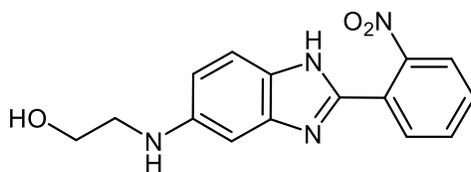
5(6)-Etanolamino-2-phenil-1H-benzimidazol (6.9): m.p. 210-212 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3244 (NH), 3107, 3051, 2922 (CH's, CH_2), 1663 (CN), 1513 (C=C), 1181 (C-O), 1107 (OH). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 3.55 (q, $J = 3.6, 1.3$ Hz, 2H), 3.67 (q, $J = 3.7, 1.37$ Hz, 2H), 4.92 (s, 1H, OH), 6.53 (d, $J = 7.26$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.44- 7.53 (m, 4H), 8.35 (d, $J = 9.26$ Hz, 2H), 9.53 (s, 1H, NH), 12.56 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 45.5, 59.5, 113.3, 124.2, 124.4, 124.6, 127.2, 128.9, 130.4, 131.0, 140.4, 149.6, 151.0 ppm. HR-DART-MS m/z ($[\text{M}+1]^+$): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$: 254.12934, Encontrado: 254.12820.



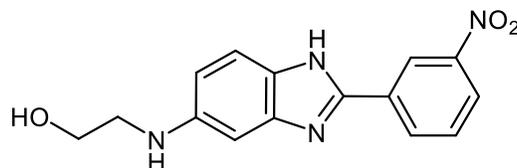
5(6)-Etanolamino-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzimidazol (6.10): m.p. 259-261 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3375 (NH), 2933, 2839 (CH's, CH_3), 1636 (CN), 1510 (C=C), 1177, 1153 (C-O), 1105 (OH). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 3.11 (t, J 6 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H, OH), 3.60 (t, J 6 Hz, 2H), 3.809 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.68 (s, 1H, NH), 6.57 (d, J 8.7, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J 8.7 Hz), 7.28 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J 8.1, J 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J 1.8 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 46.7, 55.9, 56.1, 60.0, 104.1, 109.9, 110.7, 112.2, 112.4, 119.9, 122.4, 128.3, 140.2, 142.9, 149.2, 149.4, 151.5 ppm. HR-DART-MS m/z ($[\text{M}+1]^+$): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$: 314.14264, Encontrado: 314.14178.



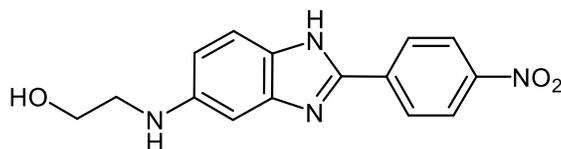
5(6)-Etanolamino-2-(4-N,N-dimetilaminofenil)-1H-benzimidazol (6.11): m.p. 268-269 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3331 (NH), 3059, 2857 (CH's, CH_3), 1640, 1608 (CN), 1506 (C=C), 1174, 1110 (C-O), 1062 (OH). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 2.80 (s, 1H, OH), 3.126 (t, J 5.7 Hz, 2H), 3.61 (t, J 5.7 Hz, 2H), 5.87 (s, 2H, NH), 6.65 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.80 (d, J 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J 9 Hz, 1H), 7.91 (d, J 8.7 Hz, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 42.2, 46.3, 59.5, 93.2, 111.8, 113.9, 114.9, 127.5, 128.7, 136.3, 146.2, 148.7, 151.5 ppm. HR-DART-MS m/z ($[\text{M}+1]^+$): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$: 297.17154, Encontrado: 297.17161.



5(6)-Etanolamino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol (6.12): m.p. 230-233 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3347 (NH), 3105, 2922 (CH's, CH₂), 1701 (CN), 1595 (C=C), 1520, 1344 (NO₂), 1159, 1105 (C-O), 1067 (OH). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 3.55 (q, *J* 6.8, 1.3 Hz, 2H), 3.67 (q, *J* 6.7, 1.37 Hz, 2H), 4.92 (s, 1H, OH), 6.53 (d, *J* 7.26 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.47- 7.53 (d, *J* 7.70 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* 7.26 Hz, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 2H), 9.53 (s, 1H, NH), 12.56 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 46.1, 61.5, 101.9, 115.2, 116.3, 124.4, 126.3, 129.6, 133.0, 133.4, 135.3, 137.9, 139.0, 150.1, 151.8 ppm. HR-DART-MS *m/z* ([M+1]⁺): Calculado para C₁₅H₁₅N₄O₃: 299.11441, Encontrado: 299.11361.



5(6)-Etanolamino-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol (6.13): m.p. 226-229 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3358, 3226 (NH), 3085, 2930, 2868 (CH's, 5CH), 1720 (CN), 1635 (C=C), 1525, 1348 (NO), 1196, 1099 (C-O), 1061 (OH) ppm. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 2.60 (s, 1H, OH), 3.14 (d, *J* 5.7 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* 5.7 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H, NH), 6.63-6.67 (m, 2H), 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* 7.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* 7.8 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* 7.8 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- /TMS) δ : 46.0, 61.3, 103.0, 115.6, 116.0, 122.8, 123.9, 130.1, 131.5, 133.4, 133.6, 137.9, 139.7, 148.4, 152.9 ppm. HR-DART-MS *m/z* ([M+1]⁺): Calculado para C₁₅H₁₅N₄O₃: 299.11441, Encontrado: 299.11423.



5(6)-Etanolamino-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol (6.14): m.p. 241-245 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3269, 3231 (NH_{as}), 3188 (NH_{sim}), 2933, 2877 (CH's, CH₂), 1724 (CN), 1634 (C=C), 1514, 1340 (NO₂), 1192, 1135 (C-O), 1108 (OH). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 2.83 (s, 1H, OH), 3.28 (q, *J* 6.6, 3.2 Hz, 2H), 3.75 (d, *J* 6.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H, NH), 5.23 (s, 1H, NH), 7.12 (d, *J* 8.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.53-7.69 (m, 4H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 45.9, 59.2, 100.3, 107.1, 108.6, 115.2, 127.7, 131.3, 136.9, 139.0, 145.8, 150.0 ppm. HR-DART-MS *m/z* ([M+1]⁺): Calculado para C₁₅H₁₅N₄O₃: 299.11441, Encontrado: 299.11472.

8. Conclusiones

Se logró obtener diferentes derivados del benzimidazol dentro del contexto de la Química Verde, usando energías como la térmica convencional, infrarrojo, ultrasonido y la combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido.

A pesar de que las diferentes fuentes de energía y la naturaleza de los sustratos afectan en gran medida el parámetro de reacción en la síntesis de benzimidazoles, aunque no se observó una tendencia consistente de activación. Sin embargo, se obtuvieron mejores resultados en las reacciones de donde se emplearon las energías de microondas e IR, que contrastaban principalmente con los resultados obtenidos por calentamiento térmico. En estas reacciones el trabajo experimental fue fácil y el uso de esta nueva fuente de energía alternativa más barata ilustra la efectividad de esta nueva ruta sintética.

Hasta ahora, no se ha descrito ninguna síntesis de benzimidazoles utilizando de manera combinatoria las energías IR-US.

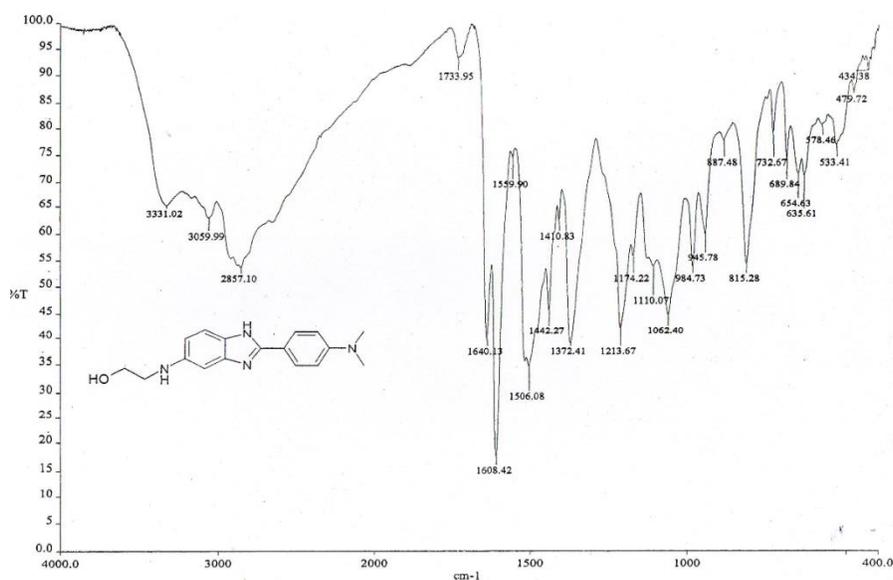
Empleando la energía de microondas, conforme a nuestro enfoque verde (beneficio del ahorro energético y económico), se obtuvo buenos rendimientos y tiempos de reacción, para la mayoría de los casos, al obtener el derivado de benzimidazol correspondiente; aunque ésta técnica es la más limitada en el empleo de mayores cantidades de sustrato y reactivos.

Se logró deducir qué fuentes alternativas son las más viables económicamente y energéticamente (IR seguida por MO).

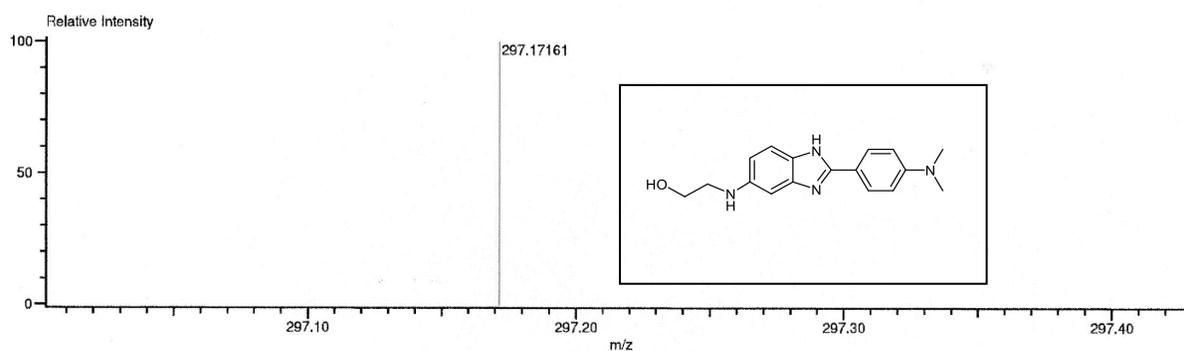
Se desarrollaron técnicas simples y además eficientes para la preparación de diversos de derivados del benzimidazol bajo condiciones el contexto de la Química Verde.

Con lo anterior, se logró contribuir en la investigación en el área de Química Orgánica, en especial en el área de Química Verde con la síntesis de nuevos sistemas benzimidazólicos empleando fuentes alternas de energía obteniendo de moderados a excelentes resultados.

9. ANEXOS

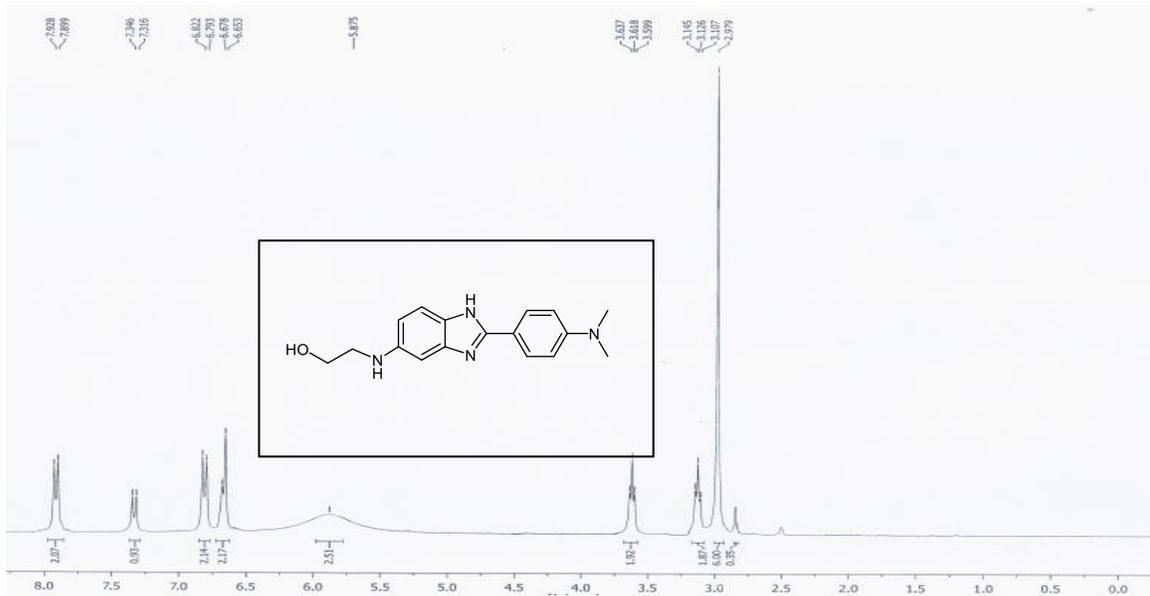


10.1.10 Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-etanolamino-2-(fenil-4-dimetilamino)-1H-benzimidazol

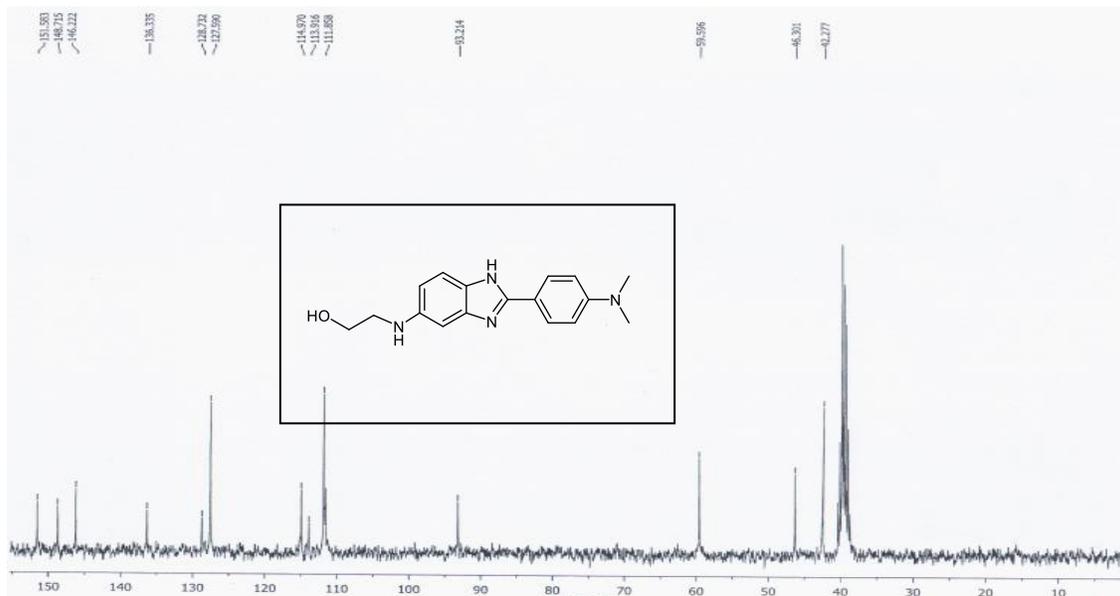


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
297.17161	27486.25	297.17154	0.07	0.25	$^{12}\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_1$	9.5

10.1.11 Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-etanolamino-2-(fenil-4-dimetilamino)-1H-benzimidazol



10.1.12 Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO-d_6), 5(6)-etanolamino-2-(fenil-4-dimetilamino)-1H-benzimidazol.



10.1.13 Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO-d_6), 5(6)-etanolamino-2-(fenil-4-dimetilamino)-1H-benzimidazol.