



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

“Síntesis de nuevos derivados 5(6)-fenilazo-2-(R)-fenil-sustituidos-1*H*-benzimidazoles, partiendo de la 5-fluoro-2-nitroanilina y 5(6)-amino-2-(R)-fenil-sustituidos-1*H*-benzimidazoles empleando varias fuentes de energía y una nueva combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido”

T E S I S

Que para obtener el título de

QUÍMICA

Presenta

p. Q. María de los Ángeles Torres Reyes

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Coasesor: Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México 2021



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 TITULACIÓN

L. A. M.
H. C. C. A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

ATN: LA. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
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 nuevos derivados 5'(6)-fenilazo-2-(R)-fenil-sustituidos-1H-benzimidazoles partiendo de la 5-fluoro-2-nitroanilina y 5(6)-amino-2-(R)-fenil-sustituidos-1H-benzimidazoles empleando varias fuentes de energía y una nueva combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido

Que presenta la pasante: María de los Ángeles Torres Reyes

Con número de cuenta: 310164016 para obtener el título de: Licenciada 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 15 de Febrero de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	M. en C. Susana García Rodríguez	
1er. SUPLENTE	M. en C. Judith García Arellanes	
2do. SUPLENTE	Dra. María Oliva Noguez Córdoba	

NOTA: los suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

LMCP/jevq

Agradecimientos

Los maestros sabios resplandecerán como la pureza del cielo; y los que han enseñado al pueblo a seguir el camino recto brillarán por siempre como las estrellas. (DANIYEL/DANIEL 12:3)

Se habla de un dicho que dice “tu primera escuela es tu casa” y si mi proceder viene del D-s de Israel, entonces ahí está mi casa donde mi instructor y padre dice:

Mishlé/Proverbios 4:1-13

Oíd, hijos, la instrucción de un padre, y estad atentos para adquirir entendimiento.

Porque os doy buena doctrina; no abandonéis mis enseñanzas.

Porque yo fui hijo predilecto de mi padre, delicado y único delante de mi madre.

Y él me enseñaba y me decía: Retenga tu corazón mis palabras, guarda mis mandamientos, y vivirás.

Adquiere sabiduría, adquiere inteligencia, no te olvides ni te apartes de los dichos de mi boca.

No la abandones, y ella te guardará, ámala, y te preservará.

Sabiduría, ante todo, adquiere sabiduría, y sobre toda posesión tuya adquiere inteligencia.

Engrandécela, y ella te engrandecerá, cuando tú la hayas abrazado, ella te honrará.

Dará a tu cabeza una guirnalda de gracia, y te entregará una corona de gloria.

Oye, hijo mío, y recibe mis razones, y se te multiplicarán años de vida.

Te he encaminado por el camino de la sabiduría, y te he hecho andar por sendas de rectitud.

En tu caminar no se estrecharán tus pasos, y si corres, no tropezarás.

Aférrate a la corrección, no la abandones, guárdala, porque ella es tu vida.

Mishlé/Proverbios 4: 20-23

Hijo mío, considera mis palabras, inclina tu oído a mis razones.

No se aparten de tus ojos, guárdalas en medio de tu corazón.

Pues son vida a los que las hallan, y sanidad a toda su carne.

Sobre toda cosa guardada, guarda tu corazón, porque de él mana la vida.

De este modo agradezco a Elohim por ser el proveedor de mis días, ya que de él procede toda sabiduría, entendimiento, inteligencia y conocimiento.

De este modo permíteme exaltar tu Santo Nombre, puesto que con las porciones que me diste de cada don y habilidad a través de entendimiento, inteligencia y conocimiento me has dado la oportunidad de concluir la carrera de química, así como comprender una fracción de tu creación

por medio de la ciencia y a causa de ella te descubriste delante de mis ojos como el único Elohim creador de todo el universo, el alef y tav.

Familia

Papá

Gracias por creer en tu hija menor, apoyarla en sus estudios y decisiones conforme a tu experiencia, gracias por el esfuerzo de cada día para salir a trabajar; dándonos a mi hermana y a mí el ejemplo de no darnos por vencidas y que en la vida hay momentos difíciles, pero no insuperables.

Mamá

Gracias por el tiempo y dedicación que pasamos sentadas en una silla frente a libros y cuadernos que, aunque fue algo desesperante enseñarme cuando no entendía, al final de este caminar has visto que hoy llega el buen fruto que papá y tú me dan como herencia. Gracias por cuidar de mi alimentación durante y después del tiempo de escuela.

Hermana

Gracias por ayudarme en la escuela porque mientras yo apenas comenzaba la etapa escolar tu ya ibas con un pie más adelante y tenía la confianza de preguntarte el cómo resolver algunas tareas, gracias por ayudarme en las tareas de dibujar, mientras yo aprendía a inflar los dibujos de alambre. Caminamos por un tiempo juntas hasta que llegó el momento de estudiar otras carreras totalmente en áreas diferentes, pero sin embargo nunca faltó tu apoyo moral.

Abuelos y tíos

Agradezco el apoyo moral cada vez que los veía en el ir y regresar de la escuela, los ánimos antes de salir a presentar un examen y la motivación alimenticia de mi abuelita cuando volvía de la escuela y me regalaba algún platillo favorito. A mis tíos particularmente que preguntaban hasta cuando terminaría la carrera, pues ahora aquí les agradezco por su preocupación sincera.

Amigos

Ricardo Luna

Gracias por presentarme al verdadero y único D-s de Israel, por sus consejos y correcciones a tiempo.

Francisco

Gracias por sus enseñanzas en algunas técnicas del laboratorio, brevarios culturales y consejos seculares.

Alejandro

Gracias por tomarse el tiempo de enseñarnos o a destrabarnos a Less y a mí con nuestras tareas de Analítica y ayudarnos a estudiar, entre su simpleza en tiempos de dificultad me hacía sacar una sonrisa.

Lessly: Parecería que iniciamos juntas la carrera y aunque no fue así, el equipo que llegamos hacer en varios laboratorios y ahora lo conformamos para la obra de Hashem además en lo secular, ha ido mejorando todo este tiempo, gracias por enseñarme lo que muchas veces podría parecerme difícil.

Jessica: Gracias por el tiempo que duro nuestra amistad.

Norma y Thalia: Gracias por sus atenciones, que contribuyeron en su momento para diferentes cosas.

Académicos

José Guillermo Penieres Carrillo

Dr. Memo gracias por haberme dado la oportunidad de estar en el laboratorio, y dejarme escoger con quien trabajaría para una larga estancia pasando desde el laboratorio de paquete terminal, servicio social, trabajo de tesis, además de colaboraciones independientes, como mi primer congreso de química al que asistí, del cual, salí con mención honorífica, por tanto es un logro compartido; gracias también por haberme permitido participar en la publicación de artículos, es algo que nunca paso por mi mente, pero fue una muy agradable experiencia, gracias por todo y espero sigamos en contacto para cualquier cosa que pudiera salir académicamente hablando y porque no, en lo personal también. Saludos y espero que estés bien.

Ricardo Alfredo Luna Mora

Dr. Paul alias Ricardo, gracias por toda la enseñanza académica, la confianza para poner determinadas reacciones importantes en mis manos, generando de esta manera experiencia y reforzando las buenas prácticas que en docencia se ve limitado por el material

José Luis Arias Telles

Le agradezco al Dr. Arias ya que fue mi primer profesor de química orgánica y a pesar de que no logré pasar la materia con él, me apoyo con asesorías para prepararme para el extraordinario
Judith García Arellanes

Le agradezco por la enseñanza en orgánica 2, por ampliar en esa época un poco más de lo que puede hacer un químico egresado con esa visita a la CONADE. También le agradezco por abrir esa confianza aun después de concluir con la materia, en los pasillos de la facultad cada que la encontraba el saludo y las risas no faltaban. Espero sigamos en comunicación.

Fernando Ortega

Dr. Fer fue un gusto llevar el laboratorio de orgánica 2 ya que, si he de decir que por un momento me hizo ver mi suerte al trabajar de manera individual, sin embargo, me dejo una gran lección y saber que soy capaz de hacer algo por sí misma en la química. Gracias también por el apoyo en química organometálica.

Berenice Gómez Zaleta y Gabriel Israel Nava Nabté

Gracias por la accesibilidad y tiempo dedicado conmigo para la materia de Analítica, por las innumerables veces que me permitieron entrar de oyente a sus asignaturas para entender lo que se me dificultaba en la materia.

Se agradecen los apoyos financieros a la DGAPA-UNAM al proyecto PAPIIT IN218515 y a la FES Cuautitlán al proyecto PIAPI1802.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

a.r.	Abundancia relativa en por ciento
°C	Grado Celsius
¹³C-RMN	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C
¹H-RMN	Resonancia magnética nuclear de ¹ H
Ccf	Cromatografía en capa fina
cm	Centímetro
d	Señal doble
δ	Desplazamiento químico (ppm)
DART	Análisis Directo en Tiempo Real (Direct Analysis in Real Time)
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
h	Horas
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
m/z	Relación masa/carga
M⁺	Ion molecular
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
mol	Mol
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
R	Sustituyente (alquilo o arilo)
s	Señal simple
S_NAr	Sustitución Nucleofílica Aromática
T	Temperatura
t	Señal triple
TMS	Tetrametilsilano
US	Ultrasonido
W	Watts

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. GENERALIDADES.....	2
1.1 Química Verde.....	2
1.2 Concepto e importancia.....	2
1.2.1 Los 12 Principios de la Química Verde.....	3
1.3 MÉTODOS ALTERNOS PARA ACTIVAR UNA REACCIÓN.....	4
1.3.1 INFRARROJO.....	5
1.3.1.1 Fundamentos de la espectrometría de absorción infrarroja.....	6
1.3.1.2 Aplicación en síntesis orgánica.....	8
1.3.2 MICROONDAS.....	9
1.3.2.1 Breve historia.....	9
1.3.2.2 Aplicaciones de microondas en síntesis orgánica.....	10
1.3.3 ULTRASONIDO.....	11
1.3.3.1 Fundamento.....	12
1.3.3.1.1 Cavitación.....	12
1.3.3.1.1.1 Variables que afectan la cavitación.....	13
1.3.3.2 Aplicación en síntesis orgánica.....	13
1.4 REFERENCIAS.....	15
2. ANTECEDENTES.....	18
2.1 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA.....	18
2.2 Mecanismo de reacción.....	19
2.2.1 Características que afectan al grupo saliente.....	20
2.2.1.1 Efecto del elemento.....	20
2.2.1.2. Catálisis básica.....	21
2.2.1.3. Efecto de diversos disolventes empleados en la S _N Ar.....	22
2.3 Algunos usos de compuestos sintetizados por medio de la S _N Ar.....	23
2.4 Referencias.....	25
3 BENZIMIDAZOLES.....	27
3.1 SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES.....	29
3.1.1 Síntesis por el método de Phillips.....	29
3.1.2 A partir de nitrilos.....	30
3.1.3. A partir de o-nitroanilinas y o-dinitroarenos.....	30
3.1.4. Por adición bisulfítica.....	31
3.1.5. Empleando ácido polifosfórico.....	32
3.1.6. Empleando yodo elemental.....	32

3.1.7. Empleando al ión Fe (II/III)	33
3.1.8. Empleando azufre elemental.....	33
3.2 SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES POR MICROONDAS USANDO DISOLVENTES.....	34
3.2.1 Por ciclización de <i>o</i> -fenilendiaminas y ácido carboxílico alifático correspondiente.....	34
3.3 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ALGUNOS DERIVADOS DEL BENZIMIDAZOL.....	34
3.3.1 Agentes antimicrobianos.....	35
3.3.2 Agentes antihelmínticos.....	36
3.3.3 Agentes antiinflamatorios y analgésicos.....	36
3.3.4 Agentes antiulcerosos.....	38
3.3.5 Agentes citotóxicos y antitumorales.....	38
3.3.6 Agentes antituberculosos.....	39
3.3.7 Agentes antirretrovirales (anti-VIH).....	40
3.4 REFERENCIAS.....	42
4. HIPÓTESIS.....	45
5. JUSTIFICACIÓN.....	46
6 OBJETIVOS.....	47
6.1 Objetivo general.....	47
6.1.1 Objetivos particulares.....	47
7. ESQUEMA GENERAL DE LA REACCIÓN.....	48
8. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	49
8.1. Material y equipo.....	49
8.2 Equipos experimentales.....	49
8.3 Procedimiento para S _N Ar.....	51
8.4 Síntesis de la 4-fenilazo-1,2-fenilendiamina.....	52
8.5 Síntesis de los derivados 5(6)-fenilazo-1 <i>H</i> -2-arilbenzimidazoles.....	53
8.6 Síntesis general de 5(6)-amino-1 <i>H</i> -2-arilbenzimidazoles.....	54
8.7 Síntesis general de 5(6)-fenilazo-1 <i>H</i> -2-arilbenzimidazoles a temperatura ambiente.....	54
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	55
9.1 Datos espectroscópicos de la 5-fenilazo-2-nitroanilina.....	58
9.2 Datos espectroscópicos de los benzimidazoles obtenidos.....	63
10. CONCLUSIONES.....	69
11. PROSPECTIVAS.....	69
12. ANEXOS.....	70

INTRODUCCIÓN

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

Una de las mayores preocupaciones de la realización de los procesos químicos, está relacionada con cuestiones ambientales, de tal forma que en los últimos años ha surgido dentro de la química un enfoque que procura el bienestar del ambiente.

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

A través de los años, se sabe que el estudio de los compuestos orgánicos ha sido de gran importancia por su gran utilidad como precursores para crear moléculas de mayor complejidad con alguna actividad biológica u otras aplicaciones, por lo que la química verde en este tópico resulta muy *ad hoc*.

Por otro lado, el benzimidazol es un andamio estructural que forma parte de un grupo de fármacos disponibles comercialmente, los cuales poseen actividades farmacológicas importantes, entre ellas como antibacterianos, antitumorales, anticonvulsivantes, antiinflamatorios, entre otras.

En este trabajo se propone una nueva forma de síntesis para los 5(6)-fenilazo-2-aryl-1H-benzimidazoles. En dicha síntesis se aplican principios de la química verde, simplificando técnicas previamente reportadas sobre la obtención de compuestos benzimidazólicos, con un menor impacto ecológico.

Los productos obtenidos de las reacciones se identificaron realizando pruebas físicas como punto de fusión, solubilidad, relación de frentes en cromatografía y también fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales como resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas (EM) y espectrofotometría de infrarrojo (IR).

1. GENERALIDADES

1.1. Química Verde

1.2 Concepto e importancia

En la actualidad la industria en general se ve inmersa en un ritmo creciente de producción para abastecer las necesidades de la 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 la aplicación de la Química es exitosa. En sociedades industrializadas con buenas regulaciones y bien impuestas, ya se han implementado muchas medidas fáciles y baratas que pueden tomarse para reducir la contaminación ambiental y la exposición a productos químicos y 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. 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 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 diseño, fabricación y aplicación de los productos y procesos químicos.”³

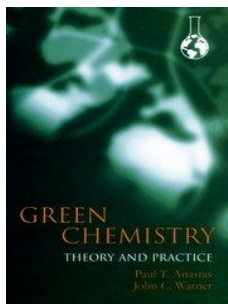


Figura 1.1. Portada del libro “*Green Chemistry: Theory and Practice* (Química Verde: Teoría y Práctica)”.

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 a 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 moderna 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 of Chemistry* (Reino Unido) a través de la publicación de revistas *Green Chemistry*, como *Japanese Chemical Innovation Institute* (Japón), entre otras.

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

El diseño de productos y procesos benignos con el medioambiente preferentemente debe 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 así 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 de reducir 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 química 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.

1.3. 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.^{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 en un incremento en el rendimiento de los productos en las reacciones y la selectividad de las mismas,

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 ya que hacen posible realizar contribuciones para que la química se acerque a un modelo de sostenibilidad.

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 es de origen 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.

Para el caso de las energías de infrarrojo y microondas, éstas forman parte del espectro electromagnético. Las frecuencias y longitudes de onda que abarca el espectro electromagnético pueden observarse en la **Figura 1.2**.

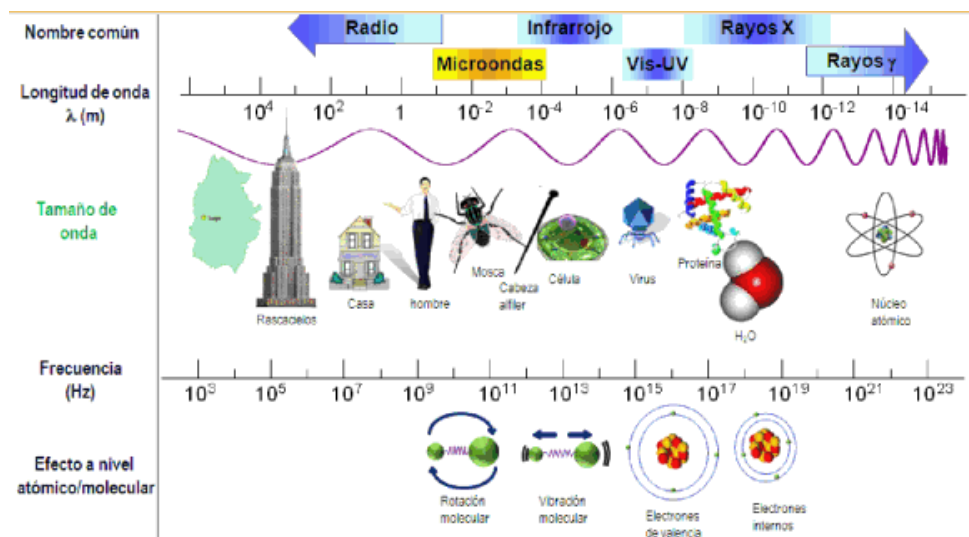


Figura 1.2. Representación del espectro electromagnético.

1.3.1 INFRARROJO

La región del infrarrojo (IR) (del latín *infra*, debajo del rojo) 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, medio (o térmico) y cercano.¹² Los fotones de la radiación infrarroja no tienen suficiente energía para producir transiciones electrónicas (energía no ionizante), pero pueden provocar que determinados grupos de átomos alteren las vibraciones respecto a los enlaces que los conectan.¹³

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

1.3.1.1 Fundamentos de la espectrometría de absorción infrarroja

El fundamento sobre el que se sustenta la acción de este tipo de radiación es que, al incidir sobre las moléculas, provoca alteraciones de las vibraciones en los enlaces de ellas y la rotación de las mismas. 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 irradiación de IR al producir 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 irradiación infrarroja son: a) simétrica/asimétrica, b) oscilación/tijereteo y c) torsión/balanceo, **Figuras 1.3-1.5.**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**).

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**).

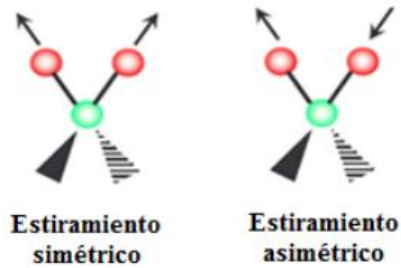


Figura 1.3. Estiramiento simétrico y asimétrico.

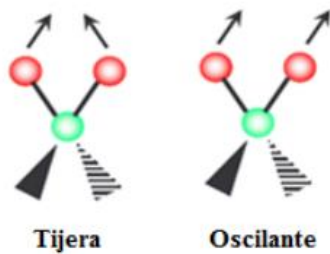


Figura 1.4. Flexiones sobre el plano, procesos de tijereteo y oscilación.

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 balanceo y torsión (**Figura 1.5**).

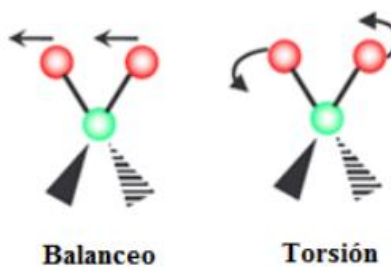
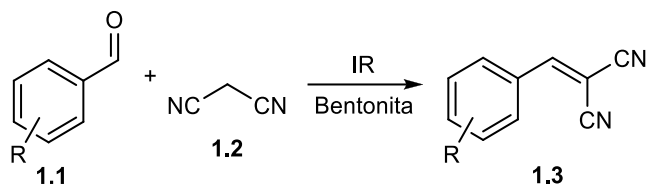


Figura 1.5. Flexiones fuera del plano, procesos de balanceo y torsión.

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 la radiación no interacciona con los enlaces y no produce cambios en el momento dipolar, por lo que no hay absorción de energía.¹³

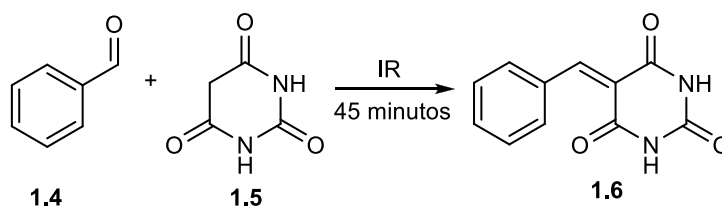
1.3.1.2 Aplicación en síntesis orgánica

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



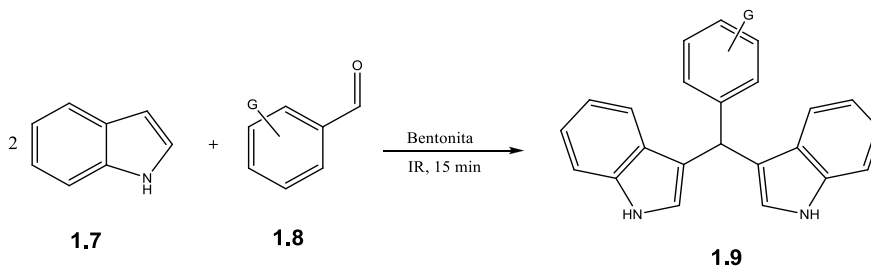
Esquema 1.1. Obtención de malonitrilos mediante activación por IR.

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



Esquema 1.2. Obtención de ácidos benzilidenbarbitúricos.

c) Síntesis de diindolilmetanos: Fue reportado haciendo uso de bentonita Actisifil FF (TAFF), como catalizador, en medio seco usando radiación de infrarrojo, como fuente de energía, por Penieres *et al.* utilizando indol y diversos benzaldehídos, la reacción se lleva en 15 minutos.¹⁷ **Esquema 1.3.**



Esquema 1.3. Formación de diindolilmetanos empleando energía infrarrojo y bentonita como catalizador

1.3.2. MICROONDAS

1.3.2.1. Breve historia

Vanderhoff describe el uso de microondas en la polimerización de monómeros de vinilo en disolución acuosa.¹⁸ Más recientemente, existen algunas publicaciones 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 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 denominaron “reacciones frías”.¹⁹

Las microondas (MO) se localizan en el espectro electromagnético 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 intra e intermolecular, las microondas lo hacen solo de forma intermolecular, ya que provocan la rotación de las moléculas sobre las que incide la irradiación, según su carácter polar, al alinearse con el campo eléctrico de la onda, la cual es de carácter alternante.²⁰ Por ello, la efectividad de este método es dependiente de las cualidades dieléctricas no solo de las moléculas, sino también 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.**

Hay dos formas para generar el calentamiento mediante irradiación de microondas:

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 fricción y 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.

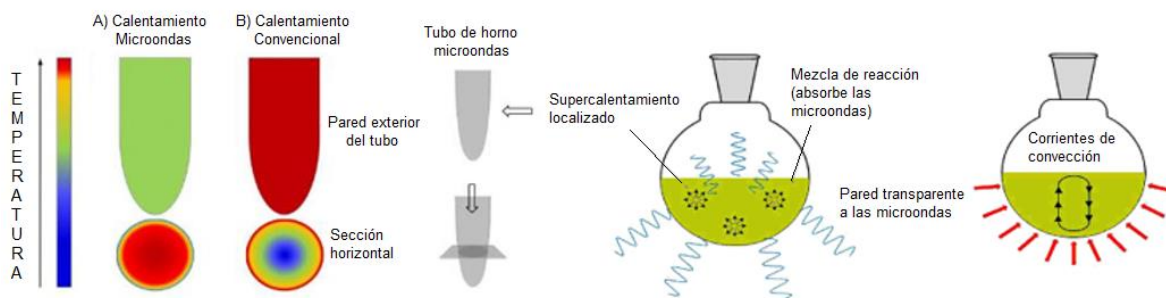
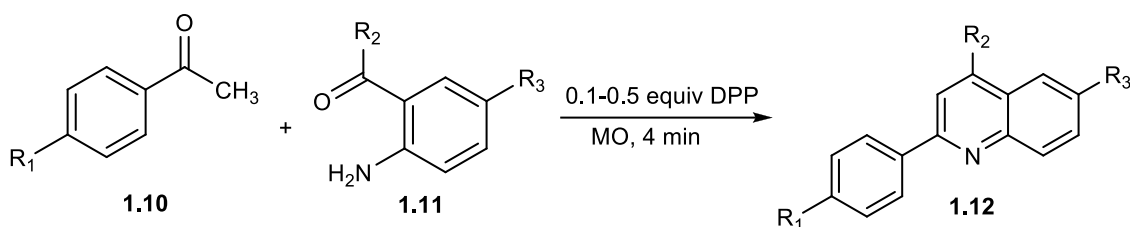


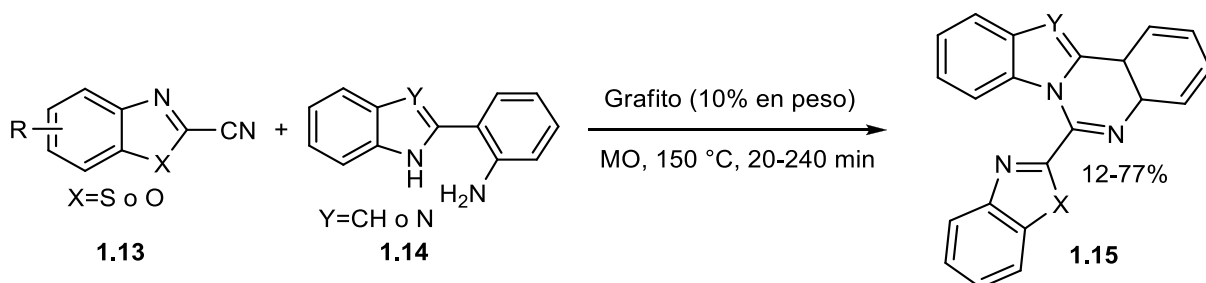
Figura 1.6. Comparación entre el calentamiento convencional y el calentamiento por microondas. En las microondas procede desde el seno de la reacción si el material del recipiente no absorbe MO.

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

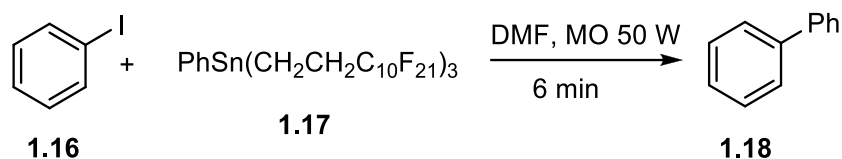
1.3.2.2. Aplicaciones de microondas en síntesis orgánica



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

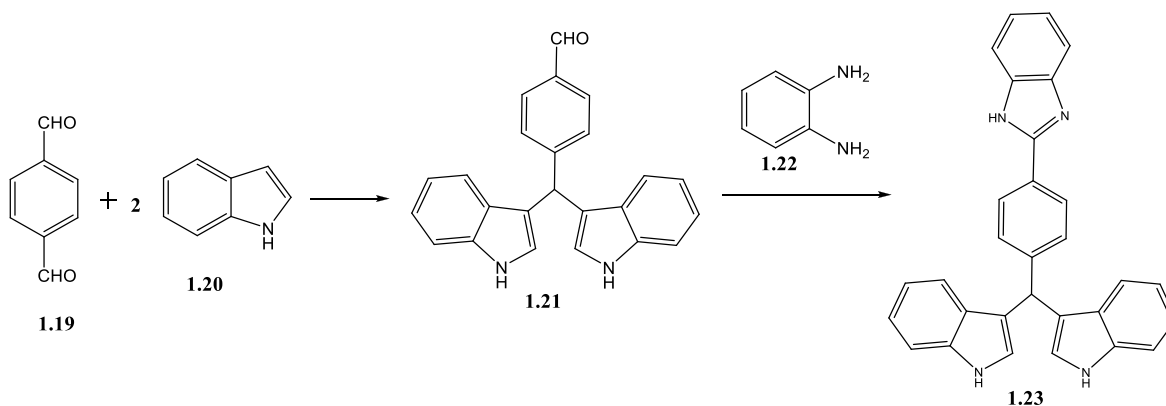


Esquema 1.5. Preparación de derivados de quinazolina bajo irradiación de microondas usando grafito como sensibilizador.²³



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

También se ha realizado por Penieres et al. la síntesis de un sistema híbrido benzimidazol-diindolilmetano, empleando como fuente de energía las microondas. **Esquema 1.7.**



Esquema 1.7. Síntesis de benzimidazoles-diindolilmetanos.²⁵

1.3.3. 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, **Figura 17.**²⁴ Las ondas de US no son electromagnéticas, sino ondas de naturaleza mecánica, es decir, son ondas de presión que se propagan por un medio de transmisión, que puede ser sólido, líquido o gaseoso,²⁴. Según la potencia empleada, 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 para promover reacciones químicas, recibiendo el nombre de Sonoquímica.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:²⁸

- a) Baja frecuencia de ultrasonido de alta potencia (20-100 kHz).

- b) Alta frecuencia de ultrasonido de potencia media (100 kHz-1 MHz).
- c) Alta frecuencia de ultrasonido de baja potencia (1-10 MHz)

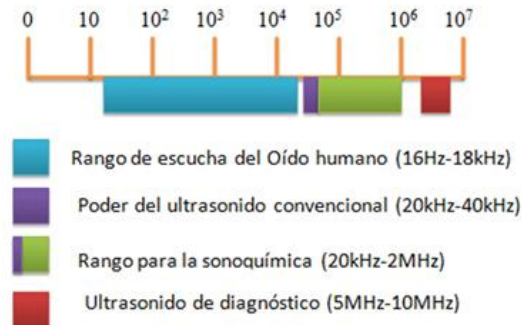


Figura 1.7. Subdivisiones del espectro sonoro.

1.3.3.1. 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

1.3.3.1.1. Cavitación

Ésta se describe como la formación, crecimiento y colapso implosivo de burbujas irradiadas con sonido (hablando estrictamente de líquidos).²⁹ La cavitación se debe principalmente al fenómeno de expansión de las ondas, las cuales crean una presión negativa o descenso brusco de ésta en el medio. Si 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 y se contraen cíclicamente. Sin embargo, se llegará a una etapa en la que no pueden absorber más energía de manera eficiente (crecer más), 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.

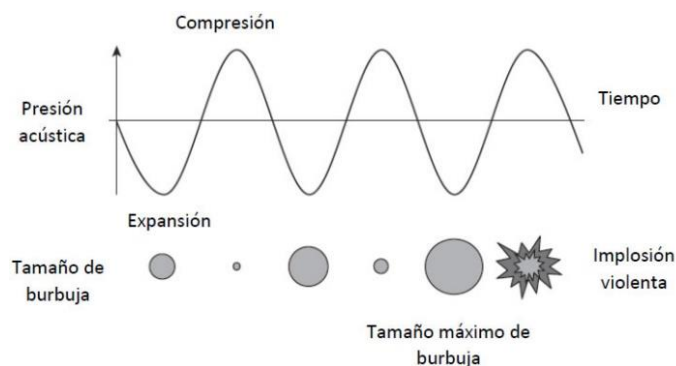


Figura 1.8. Formación de microburbujas bajo la influencia de las ondas ultrasónicas, relacionándose con el proceso de rarefacción y compresión.

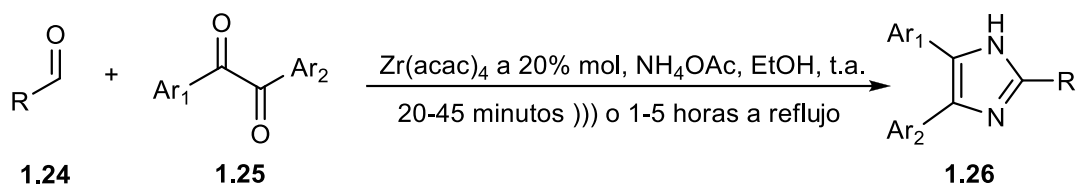
1.3.3.1.1. Variables que afectan la cavitación

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 la misma son el tipo de disolvente (con variables internas como la presión de vapor, conductividad térmica, tensión superficial y viscosidad del mismo), temperatura del medio, la frecuencia del US, la intensidad acústica e inclusive los gases disueltos.³⁰

1.3.3.2. Aplicación en síntesis orgánica

A continuación, se muestran algunas síntesis promovidas por US y, en algunos casos, se comparan con condiciones convencionales.

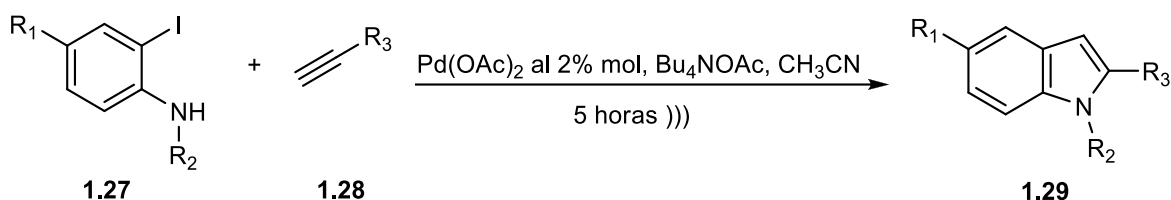
a) Síntesis de imidazoles 2,4,5-trisustituidos: La reacción entre aldehídos y compuestos 1,2-dicarbonílicos en presencia de acetato de amonio y acetilacetonato de zirconio $[Zr(acac)_4]$ al 20% a temperatura ambiente. El tiempo de reacción fue menor que en condiciones de calentamiento convencional,³⁰ **Esquema 1.8.**



R = arilo, heteroarilo, alqueno y alquilo
 Ar₁ = C₆H₅, 4-CH₃O-C₆H₅, 4-NO₂-C₆H₅, 4-F-C₆H₅
 Ar₂ = C₆H₅, 4-CH₃O-C₆H₅, 4-F-C₆H₅

Esquema 1.8. 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 con 1-alquinos en la presencia de Pd(OAc)₂ bajo US para la síntesis de anillos de indol, produce rendimientos moderadamente buenos,³⁰ **Esquema 1.9.**

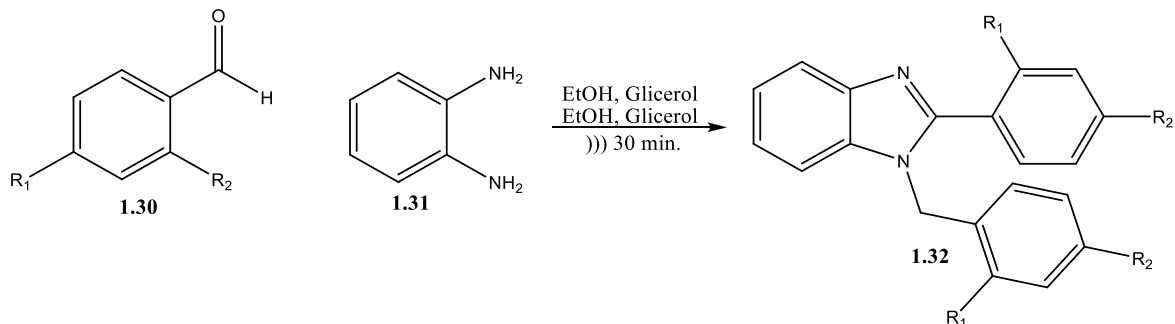


R₁ = H, Me, CO₂Me, COMe
 R₂ = Ts, Ms
 R₃ = C₆H₅, 4-Me-C₆H₅, 4-MeO-C₆H₅, 3-F-C₆H₅, 1-naftilo

Esquema 1.9. Obtención de índoles 2-sustituídos por irradiación con US.

d) Síntesis benzimidazoles 1,2-disustituídos: Su síntesis bajo US fue reportada partiendo de *o*-fenilendiamina y 2 moles de aldehído en sistemas de metanol y glicerol como disolventes.³¹

Esquema 1.10.



Esquema 1.10. Reacción general para la obtención de benzimidazoles 1,2-disustituídos.

1.4 REFERENCIAS

- 1.- Colin, A. B., *Química ambiental*, Editorial: Reverté, Barcelona, **2001**, 3-5
- 2.- Orozco, B. C., Pérez S. A. *Contaminación ambiental, una visión desde la química*. Ed. Thomson, Madrid, **2004**, 4-30
- 3.- Crecente, J., *Síntesis orgánica asistida por microondas. Obtención de enol-carbamatos, tetrahidroisoquinolinas, 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, Michigan. **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.; Martínez, J., *Int. J. Mol. Sci.*, **2016**, 17, 453-479
- 10.- Tierney, J. P.; Lidström, P., *Microwave assisted organic synthesis.*, **2005**, Boca Raton, New York: 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). Washington, DC, **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

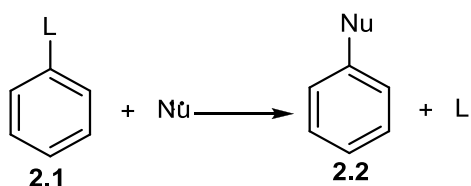
- 15.- Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F., *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 4649-4663
- 16.- Alcérreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz, J.; Delgado, F., *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 1295-1301
- 17.- Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J.; Gutiérrez-Ramírez, J.; Álvarez-Toledano, C., *Green Chem.*, **2003**, 5, 337-339
- 18.- Manahan, Stanley, "*Introducción a la Química Ambiental*", Editorial Reverte, Madrid, **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., *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 D.F., **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. - Penieres-Carrillo, G.; Luna-Mora, R.; López-Cortés, J.; Ortega-Jiménez, F.; Valdez-Rojas, J.; García-Estrada, J.; Fernández-Aulis, F.; Álvarez-Toledano, C. *Arkivoc* **2017**, part iv, 210-221
26. - Mika, S.; Pham, T.; Shrestha, R. A., *Ultrasound Technology in Green Chemistry*. Springer Briefs in Green Chemistry for Sustainability, **2011**
27. - Mason, T. J.; Lorimer, J. P., *Applied Sonochemistry: Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*. Weinheim, Alemania: Wiley-VCH Verlag, **2011**
28. - Esclapez, M. D.; García-Pérez, J. V.; Mulet, A; Cárcel, J. A., *Food Eng. Rev*, **2011**, 3, 108-120

29. - Chen, D.; Sharma, S. K.; Mudho, A., *Handbook on Applications of Ultrasound: Sonochemistry*, **2012**, Taylor & Francis Group.
30. - Patil, R.; Bhoir, P.; Deshpande, P.; Wattamwar, T.; Shirude, M.; Chaskar, P., *Ultrason. Sonochem*, **2013**, *20*, 1327-1336
- 31.- Valle González, O. A. 2018. Síntesis, caracterización y purificación de derivados de benzimidazol 1,2-disustituidos empleando ultrasonido como fuente de energía. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

2. ANTECEDENTES

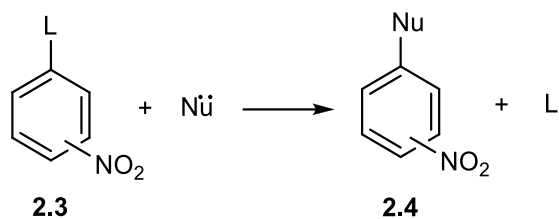
2.1 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA

Las reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr) son muy empleadas como herramientas sintéticas en medicina y la industria química, debido a su economía atómica; esta química proporciona un método eficiente y libre de metales para la generación de enlaces $C_{aril}-X$ ($X = S, N, O$).¹ Las características anteriores han hecho de amplia importancia a estas reacciones en bioquímica y en química orgánica.^{2,3} Una S_NAr vía adición-eliminación puede definirse como una reacción en la que un nucleófilo aniónico o neutro desplaza a un potencial grupo saliente "L" del anillo aromático, sustituyendo a dicho grupo saliente. El nucleófilo empleado debe tener al menos un par de electrones libre. **Esquema 2.1.**



Esquema 2.1. Representación de una reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática.

Debido al sistema aromático de los electrones π del anillo bencénico es intrínsecamente difícil llevar a cabo dicha reacción de S_NAr . La reacción de S_NAr es común en haloarenos. Los halógenos presentes en los compuestos de nitroareno usualmente actúan como buenos grupos salientes. Un buen grupo saliente puede ser sin carga, por ejemplo, F, Cl, Br, I, o bien cargados positiva o negativamente, por ejemplo, $NR_3^+ SO_3^-$, respectivamente. Cuando está la presencia de un grupo electroattractor en el anillo aromático, el mecanismo se denomina proceso de sustitución aromática activada.^{4,5} Algunos grupos electroattractores son el grupo nitro (NO_2) y trifluorometilo (CF_3). La introducción de sustituyentes tales como nitro (NO_2) tiene el efecto de reducir la densidad electrónica del sistema del anillo aromático, especialmente las posiciones *orto* y *para* con respecto al grupo saliente, lo que favorece el ataque nucleofílico en dichas posiciones. **Esquema 2.2.**

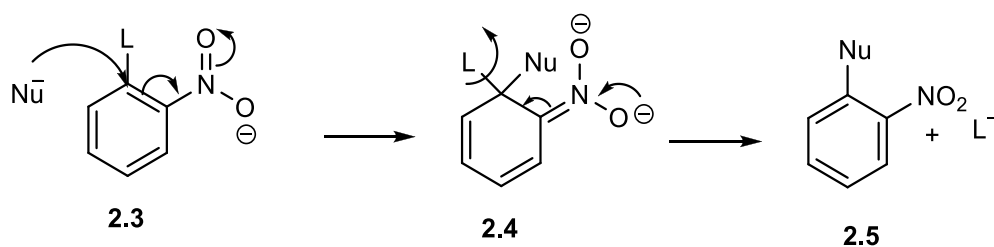


Esquema 2.2. Sustitución Nucleofílica Aromática cuando hay un grupo electroattractor.

Se han discutido varios factores que intervienen en la relación *orto-para* en las que dichas posiciones son activadas por el grupo nitro, el cual estabiliza la carga negativa en los grupos unidos en las posiciones *orto* y/o *para*, pero no en la posición *meta*.^{6,7}

2.2. Mecanismo de reacción

En 1951, fue Bunnett quien propuso el mecanismo de adición-eliminación para los procesos $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. El primer paso es la adición del nucleófilo (Nu^-) al carbono electrofílico del anillo aromático⁸ para formar un intermediario ciclohexadienilo,⁹ el carbono electrofílico cambia a una hibridación sp^3 y la aromaticidad del grupo fenilo se rompe, formando un intermediario conocido como complejo Jackson-Meisenheimer.^{5,10} En el segundo paso, este complejo se descompone con la eliminación del grupo saliente para dar el producto de sustitución.¹¹ **Esquema 2.3.**

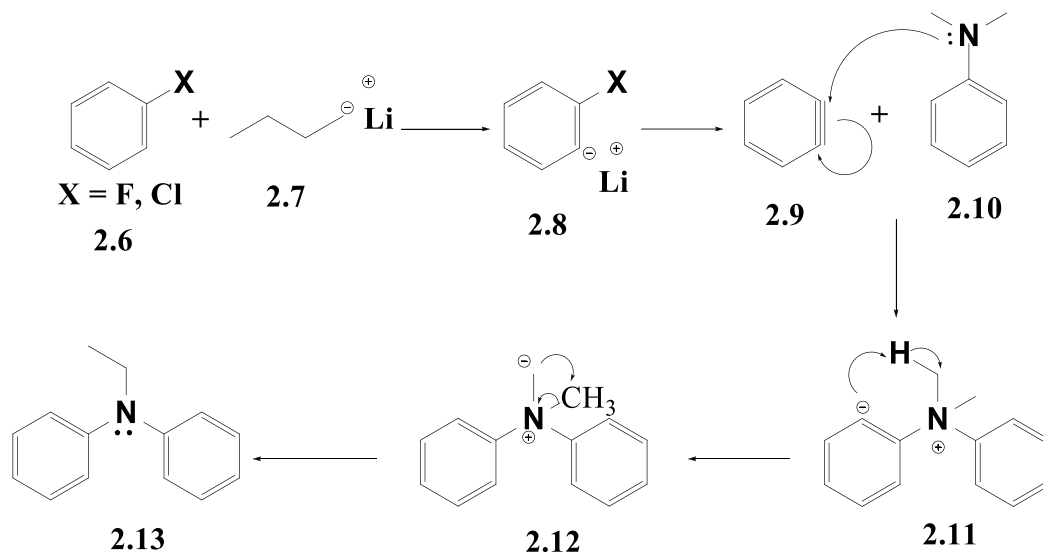


Esquema 2.3. Pasos de Adición-Eliminación en la reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

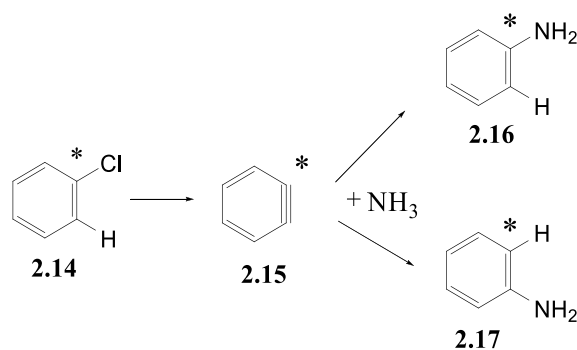
Existe otro tipo de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ que es por vía eliminación–adición o vía bencino. Esta reacción no requiere grupos desactivantes en posición *orto/para* y sigue un mecanismo diferente al de la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ vía adición-eliminación.

Sobre un haluro de arilo, la base fuerte arranca el protón contiguo al grupo saliente, produciéndose, a través de un anión fenilo intermedio ($[\text{C}_6\text{H}_4\text{-X}]^-$), con la eliminación de HX , lo que conduce al bencino. El bencino es inestable, de tal modo que inmediatamente el nucleófilo

se adiciona por cualquiera de los dos extremos de igual reactividad del triple enlace, dando lugar al producto. A continuación se muestra un mecanismo de reacción propuesto por Roberts y colaboradores¹²⁻¹⁴ que explica la formación de *N,N*-difenil-*N*-etilamina (**Esquema 2.4**) y la formación de anilina con marcaje isotópico (**Esquema 2.5**)



Esquema 2.4. Formación de la *N,N*-difenil-*N*-etilamina por medio del mecanismo vía bencino.



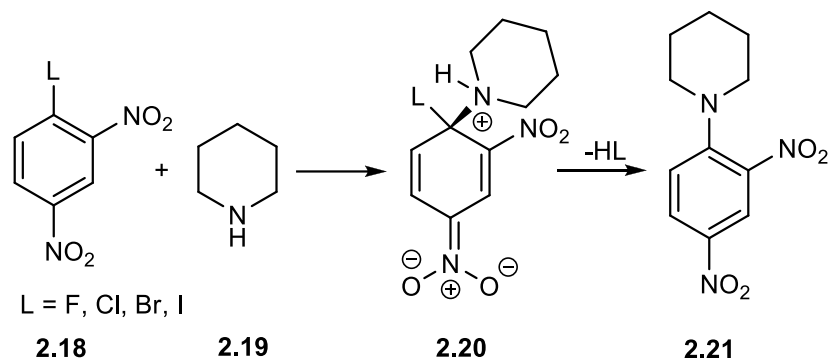
Esquema 2.5. Formación de la anilina marcada isotópicamente por el mecanismo vía bencino.

2.2.1. Características que afectan al grupo saliente

2.2.1.1 Efecto del elemento

Como se ha descrito con anterioridad, la S_NAr vía adición-eliminación consta de 2 pasos: una adición seguida de una eliminación. Bunnett propone en 1957 que este mecanismo en dos

etapas está basado en la variación de la velocidad de sustitución que tiene lugar al cambiar el grupo saliente, a lo que él llamó "efecto del elemento"⁴ basado en la facilidad en que los átomos de la familia de los halógenos son desplazados de un anillo aromático activado, encontrando el orden siguiente: F > Cl ≈ Br > I. **Esquema 2.6.**



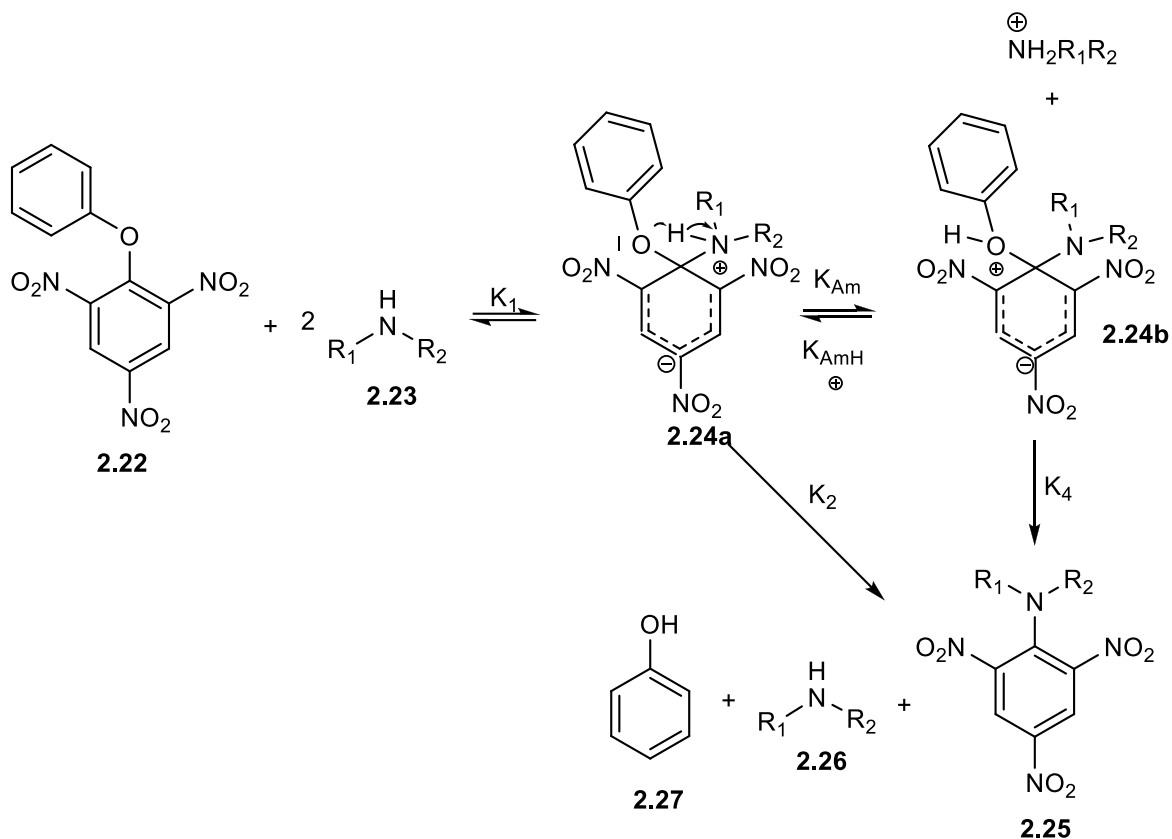
Esquema 2.6. La adición del nucleófilo, primer paso, controla la velocidad de la adición.

El "efecto elemento" es considerado evidencia para un mecanismo en el cual, el primer paso, la adición del nucleófilo, es el que controla la velocidad de dicha adición (aunque esto no es estrictamente cierto en todos los casos).^{15,16} Así, en el estudio de la reacción de una serie de 1-halogeno-2,4-dinitrobenzenos con piperidina en metanol, se observó que para los cuatro nucleófilos (halógenos como grupos salientes), la variación máxima encontrada en las velocidades de reacción fue de un factor de cinco.¹⁷

2.2.1.2. Catálisis básica

Este comportamiento se ha observado en la reacción del 2,4-difluoronitrobenzeno con metóxido de sodio y en las reacciones de 2,4-dicloronitrobenzeno con amoníaco.¹⁸ Se muestra un ejemplo empleando 1,3,5-trinitro-2-fenoxibenceno.¹⁹ **Esquema 2.7.**

La ausencia de catálisis básica¹⁸ implica que el ataque nucleofílico inicial es la limitante en la velocidad de reacción. Varios estudios previos han informado acerca de grupos electroattractores como sustituyentes de los anillos aromáticos y la naturaleza de la amina, que como en el caso anterior, la reacción aumenta su rendimiento y velocidad cuando se emplean 2 equivalentes, o más, de la amina correspondiente para que actúe como nucleófilo y como base y, en algunos casos, como disolvente al mismo tiempo.^{5,20}



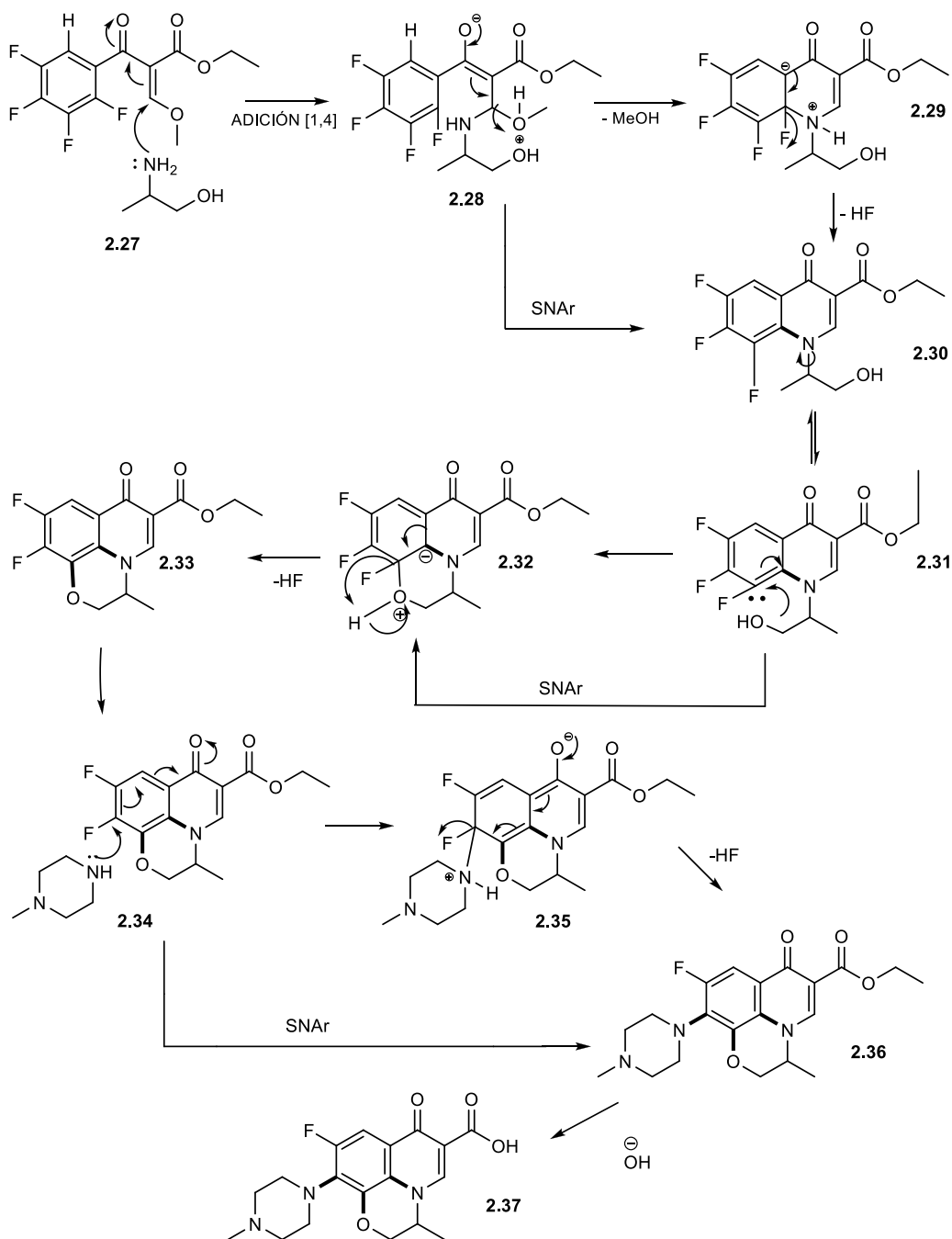
Esquema 2.7. Catálisis básica, empleando dos moles de la amina, una como nucleófilo y otra como base.

2.2.1.3. Efecto de diversos disolventes empleados en la S_NAr

La estabilidad de los complejos formados en una S_NAr por adición-eliminación, se potencializa mediante el uso de disolventes polares apróticos o haciendo una mezcla de disolventes polares próticos y polares apróticos (sistemas de codisolvente), es decir, H_2O -DMSO, ROH-DMSO. El uso de sulfóxido de dimetilo (DMSO) como disolvente ha puesto a disposición una gama mucho más amplia de aductos estudiados y, por lo tanto, más información sobre el mecanismo de las reacciones de S_NAr .^{21,22} Por ejemplo, al usar DMSO o acetonitrilo, se ha observado que la velocidad limitante puede estar en la transferencia del protón a través del intermediario zwitteriónico que se forma, para después pasar a formar una base, esto por el mecanismo llamado "limitante de la velocidad por la transferencia de protones" (RLPT, por sus siglas en inglés).²³ Los grupos fácilmente desplazables son los que pueden salir con su par de electrones de unión como aniones o moléculas neutras y estables.

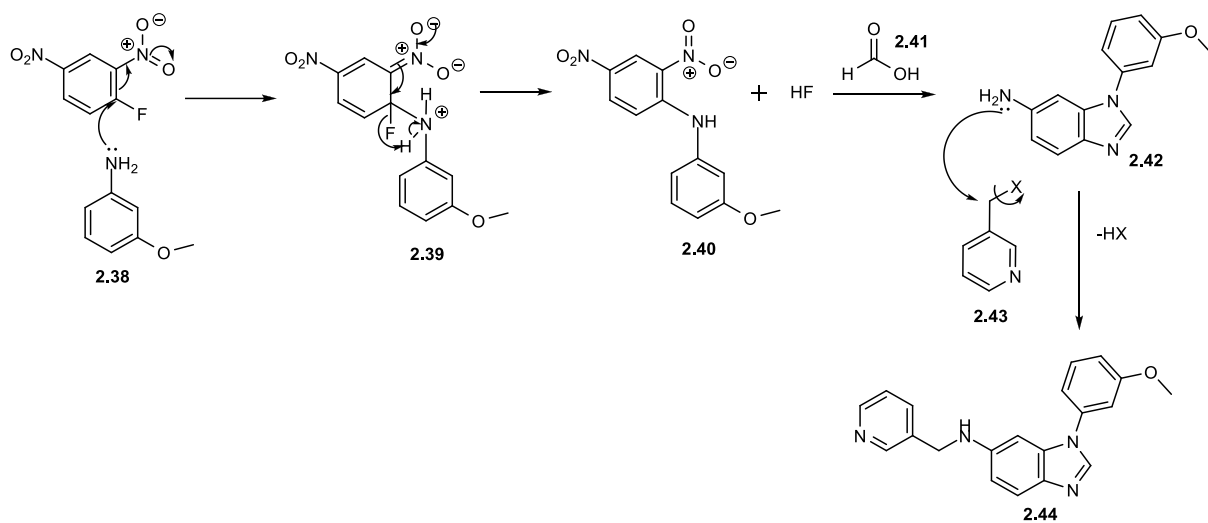
2.3. Algunos usos de compuestos sintetizados por medio de la S_NA

Un ejemplo del empleo de estas reacciones, es la síntesis de ofloxacino entre los usos de este producto es para infecciones como neumonía, infecciones de la piel, vejiga, órganos reproductivos y próstata, En el **esquema 2.8** se puede observar en el mecanismo de reacción propuesto para su síntesis.



Esquema 2.8. Síntesis de ofloxacino, que involucra tres S_NAr durante su formación.

En el **esquema 2.9** se muestra la síntesis de benzimidazoles 1,5-disustituidos que está siendo evaluando actualmente como biomarcador para detectar anomalías en el músculo cardíaco en ratones.²⁴



Esquema 2.9. Síntesis de benzimidazoles 1,5-disustituidos.

2.4. REFERENCIAS

- 1.- Rockway, T. W.; Betebenner, D. A.; Krueger, A.; Iwasaki, N.; Cooper, C. S.; Anderson, D. D.; Kempf, D. J.; Madigan, D. L.; Motter, C. E.; Shanley, J. P., *Preparation of 1,6- and 1,8-naphthyridines as antiviral compounds for treatment of HCV infections*. The International Application according to the Patent Cooperation Treaty **2007**, WO 2007076035
- 2.- Zheng, Y.; Ornstein, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 648-655
- 3.- Xu, D.; Wei, Y.; Wu, J.; Dunamay-Mariano, H. D.; Guo, Q.; Cui, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13649-13685
- 4.-Terrier, F. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 77-152
- 5.- Terrier, F. *Desplazamiento Aromático Nucleofílico: La influencia del grupo nitro*; VCH Publishers: New York, **1991**, p 1-4
- 6.- Buncl, E.; Crampton, M.R; Strauss, M.J; Terrier, F. *Electron Deficient Aromatic- and Heteroaromatic-Base Interactions*; Elsevier: Amsterdam. **1984**
- 7.- Terrier, F. *Nucleophilic Aromatic Displacement*; Verlag Chemie: Weinheim, **1991**
- 8.- Sarkar, P.; Maiti, S.; Ghosh, K.; Sengupta, S.; Butcher, R. J.; Mukhopadhyay, C., *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 996-1001
- 9.- Bernasconi, C. F. *MTP International Rev. Sci. Ar. Compds. Org. Chem. Series One*. Zollinger, H. Ed., Butterworths, Londres. **1973**, 3, 33
- 10.- Bunnett, J. F.; Zahler, R. E., *Chem. Rev.*, **1951**, 49, 273-412
- 11.- Nudelman, N. S., *Anal. Acad. Nae. Cs. Ex. Fis. Nut.*, **1980**, 32, 109
- 12.- Heaney, H., *Chem. Forsch*, **1970**, 16, 35 – 65.
- 13.- Huisgen, R.; Sauer, J., *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 91 – 108.
- 14.- Roberts, J. D.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A.; Vaughan, C. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3290 – 3291.
- 15.- Bunnett, J. F.; Garbisch E. W. Jr.; Pruitt, K. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 385–391
- 16.- Bunnett, J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5969–5974

- 17.- Bunnett F.; Merritt, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5967-5969
- 18.- Leandri, G.; Tundo, A., *Ann. Chim.*, **1954**, 44, 271-273
- 19.- Michael, R.; Crampton, T. A.; Emokpae, C. I.; Andrei, S. B.; Judith, A. K.; Raju, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1222–1230
- 20.- Bernasconi, C. F., *MTP Int. Rev. Sci. Org. Chem. Ser. 1*, **1973**, 3, 33–63
- 21.- Foster, R.; Fyfe, C. A., *Rev. Pure. Appl. Chem.*, **1966**, 16, 61-64
- 22.- Buncel, E.; Norris, A. R.; Russell, K. E., *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1968**, 22, 123-150
- 23.- Crampton, M. R.; Gold, V., *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4293-4297
- 24.- Okolotowicz K.J.; Bushway P.; Lanier M.; GilleyC.; Mercola M.; Cashman J.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 5282-5292

3.0. BENZIMIDAZOLES

Los benzimidazoles **3.3** contienen un anillo de benceno fusionado a un anillo de imidazol, como lo indica la **Figura 3.1**.¹

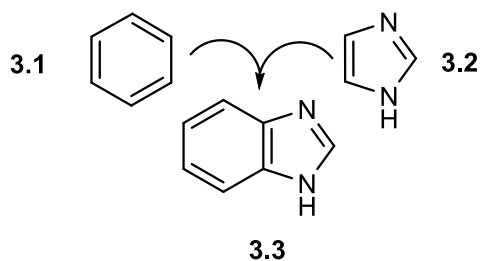
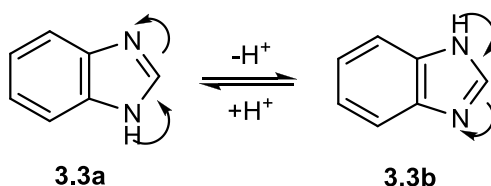


Figura 3.1. Estructura molecular del benzimidazol.

Este importante grupo de sustancias ha encontrado aplicaciones prácticas en varios campos, como se hablará más adelante. Los benzimidazoles poseen un equilibrio tautomérico bien conocido **3.3a**, **3.3b**. Éste se da cuando el hidrógeno unido al nitrógeno, (en la posición 1 del anillo, tautomeriza fácilmente, como se observa en el **Esquema 3.1**.¹



Esquema 3.1. Equilibrio tautomérico en el núcleo de benzimidazol.

Sin embargo, cuando el grupo unido al nitrógeno es diferente al hidrógeno, tal tautomería no se puede llevar a cabo y se da la aparición de formas isoméricas. Por ejemplo, el 1,5-dimetilbenzimidazol **3.4** y el 1,6-dimetilbenzimidazol **3.5** son compuestos diferentes (**Figura 3.2**).¹

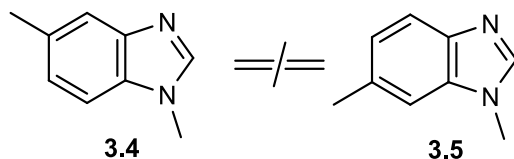
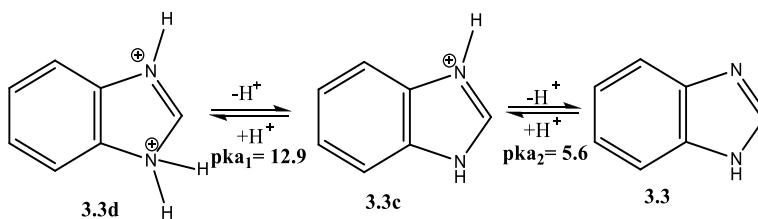


Figura 3.2. Comparación de estructuras entre el 1,5 (**3.4**) y el 1,6-benzimidazol (**3.5**).

En cuanto a sus propiedades físicas, se pueden abordar los siguientes puntos:¹

- a) **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. Por ejemplo, los puntos de fusión del 1*H*-benzimidazol, 1-metilbenzimidazol y 2-fenilbenzimidazol son de 170 °C, 61 °C y 294 °C, respectivamente.
- b) **Solubilidad:** Cuando hay solo hidrógeno en la posición 1, los benzimidazoles son más solubles en disolventes polares y menos solubles en disolventes no polares. Por ejemplo, el 1*H*-benzimidazol es soluble en agua caliente, pero se solubiliza con dificultad en éter o benceno. Así mismo, 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.
- c) **Alta estabilidad:** Pueden destilarse sin problemas. El 1*H*-benzimidazol puede destilarse hasta 300 °C sin sufrir cambios o calentarse en ácido sulfúrico concentrado y bajo presión a 270 °C. Presenta una resistencia similar al ácido clorhídrico y a soluciones alcalinas. Solo puede ser oxidado bajo condiciones vigorosas y es resistente a la reducción.

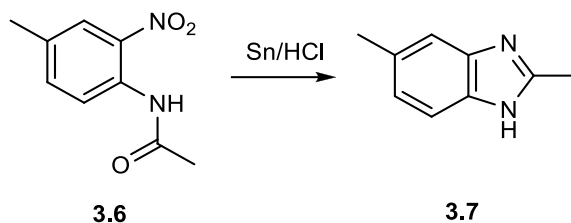
Los benzimidazoles son débilmente básicos^{2,3} (1*H*-benzimidazol posee 2 constantes de acidez; pKa₁ = 12.9, **3.3d**, y pKa₂ = 5.6, **3.3c**) hecho que permite que generalmente sean solubles en ácidos diluidos, aunque también son lo suficientemente ácidos como para ser generalmente solubles en soluciones alcalinas, aunque es cierto que los benzimidazoles más ácidos suelen ser menos solubles en este tipo de soluciones, **Esquema 3.2**.



Esquema 3.2. Equilibrios ácido-base del benzimidazol.

3.1 SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES

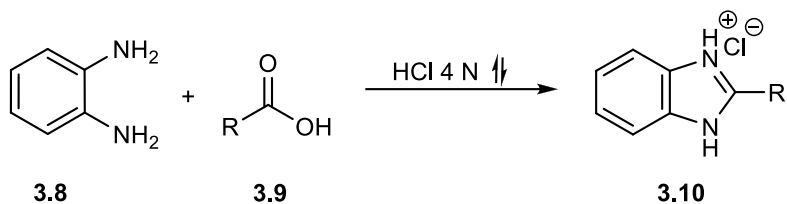
Las múltiples aplicaciones que han demostrado tener los benzimidazoles en diversos campos, de lo cual se hablará más adelante, ha creado la necesidad de formular y evaluar diversas rutas para la síntesis de ellos. Históricamente hablando, el primer benzimidazol **3.7** que se publicó su síntesis fue en 1872 por Hoesbrecker, quien obtuvo 2,5-dimetilbenzimidazol al reducir 2-nitro-4-metil-acetanilida **3.6** con estaño y ácido clorhídrico, como se observa en el **Esquema 3.3**.¹



Esquema 3.3. Elaboración del 2,5-dimetilbenzimidazol por la estrategia de Hoesbrecker.

3.1.1. Síntesis por el método de Phillips⁴⁻⁶

Alexandra Philips reportó su síntesis por primera vez en 1928. Una *o*-fenilendiamina **3.8** es calentada con un ácido carboxílico alifático **3.9** en presencia de ácido clorhídrico (4 N). **Esquema 3.4.**

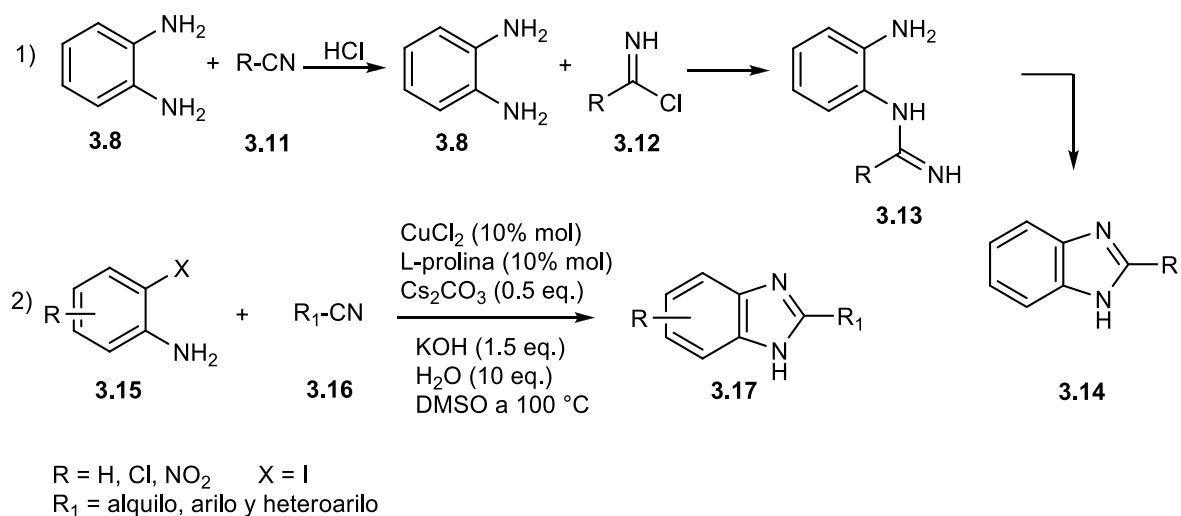


Esquema 3.4. Síntesis de benzimidazoles por el método de Phillips.

La acción catalítica del ácido clorhídrico, explica la activación del grupo carbonilo por la adición de un protón del ácido clorhídrico al oxígeno, sobre el cual el nitrógeno se adiciona al carbono del carbonilo, para llevar a cabo la formación del benzimidazol **3.10** respectivo.

3.1.2 A partir de nitrilos

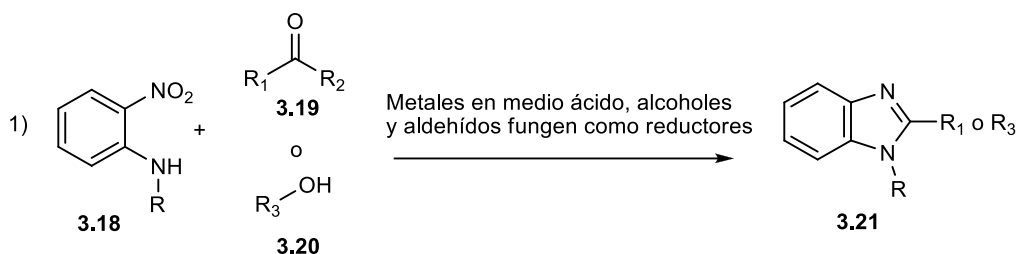
Cuando los nitrilos son calentados con *o*-fenilendiamina **3.8**, se obtienen benzimidazoles 2-sustituidos **3.14**. Esta reacción fue estudiada por Hölljes y Wagner, quienes encontraron que la reacción tiene lugar en condiciones ácidas.¹ Más recientemente, se han desarrollado métodos que implican otros materiales de partida y catálisis con metales y otros aditivos, obteniendo buenos rendimientos.¹ **Esquema 3.5.**



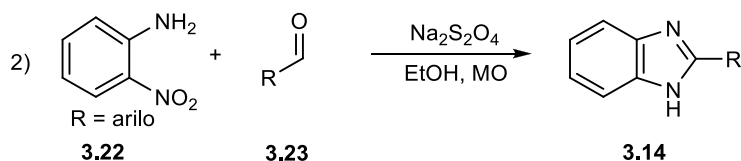
Esquema 3.5. Benzimidazoles a partir de 1) *o*-fenilendiamina y nitrilos y 2) 2-yodoanilinas con diversos nitrilos.

3.1.3. A partir de *o*-nitroanilinas y *o*-dinitroarenos

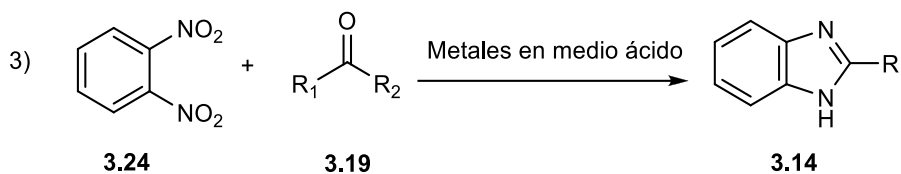
Esta forma sintética también puede llevarse a cabo con derivados tales como las *N*-alquil, *N*-acil, *N*-bencil o *N,N*-dialquilnitroanilinas **3.18**. Depende del uso de una catálisis ácida y reductores tales como metales (generalmente estaño, hierro o zinc) y haciendo uso a veces de la oxidación de alcoholes o aldehídos para reducir los grupos nitro.¹ Más recientemente, a partir de nitroanilinas **3.22** se han usado sales como reductores,⁷ por ejemplo ditionito de sodio (Na₂S₂O₄), y para dinitroarenos **3.24** se han usado otros metales con el mismo fin, pero partiendo de otras especies químicas para cerrar el anillo benzimidazólico **3.14**, como por ejemplo los *orto*ésteres **3.25**.³ **Esquema 3.6 y 3.7**, respectivamente.



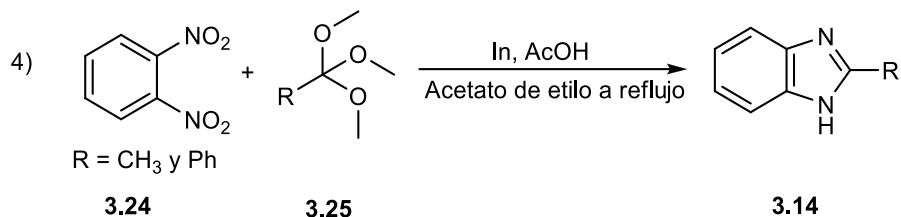
R = H, alquilo, arilo, acilo, etc.
 R₁ = H, alquilo, arilo, etc.
 R₂ = OH, H, Cl, alcoxilo, etc.
 R₃ = alquilo, bencilo, etc.



Esquema 3.6. Obtención de benzimidazoles 2-sustituidos a partir de *o*-nitroanilinas.



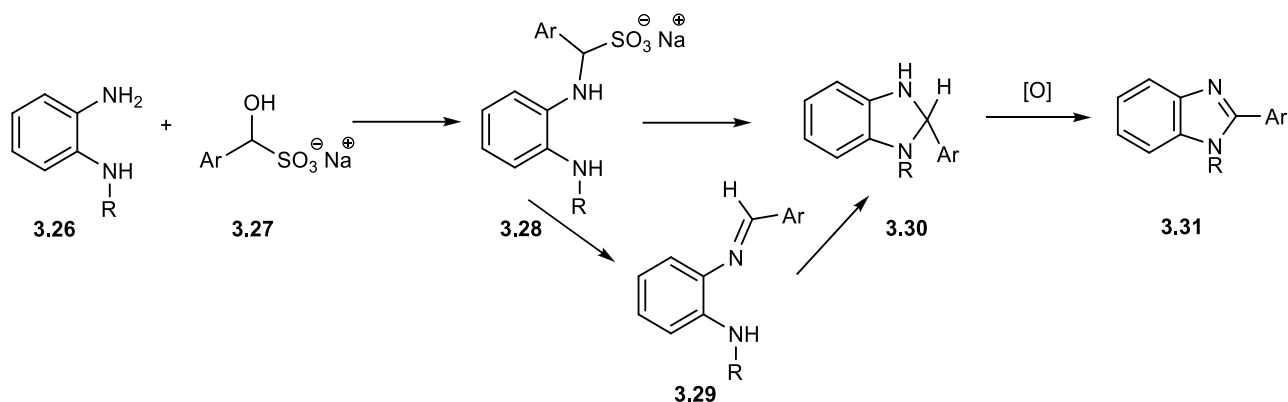
R = H, alquilo, arilo, etc.
 R₁ = OH, H, Cl, alcoxilo, etc.



Esquema 3.7. Obtención de benzimidazoles 2-sustituidos a partir de *o*-dinitroarenos.

3.1.4. Por adición bisulfítica⁸⁻¹⁰

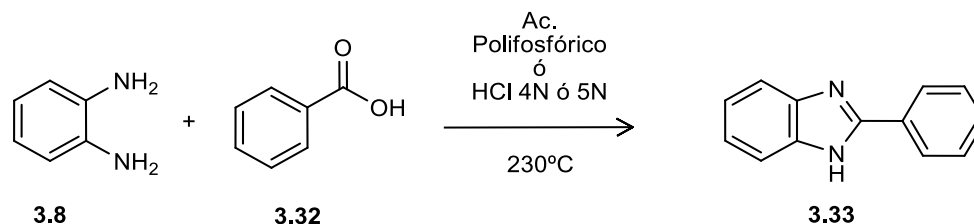
En el producto de condensación de la *o*-fenilendiamina **3.26** y el aducto del aldehído **3.27**, seguido por desplazamiento nucleofílico intramolecular donde el bisulfito de sodio¹¹ es sustituido por la *o*-fenilendiamina, formando la benzimidazolina **3.30**, ocurriendo la deshidrogenación para formar el benzimidazol **3.31**. **Esquema 3.8.**



Esquema 3.8. Intermediarios formados cuando se emplea metabisulfito de sodio.

3.1.5. Empleando ácido polifosfórico

También se reportan la síntesis de benzimidazoles usando ácidos carboxílicos utilizando como catalizador ácido polifosfórico a temperaturas altas.^{12,13} **Esquema 3.9.**

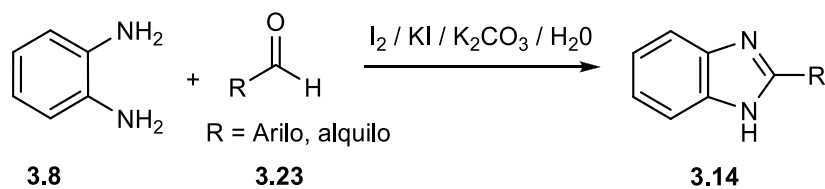


Esquema 3.9. Formación de benzimidazoles empleando ácidos carboxílicos aromáticos.

Se ha observado que en condiciones anhidras no reacciona el ácido benzoico **3.32** con la o-fenilendiamina **3.8**, y cuando se le agrega agua se observa la formación del 2-fenilbenzimidazol **3.33**, que se obtiene con un rendimiento del 65%.

3.1.6. Empleando yodo elemental

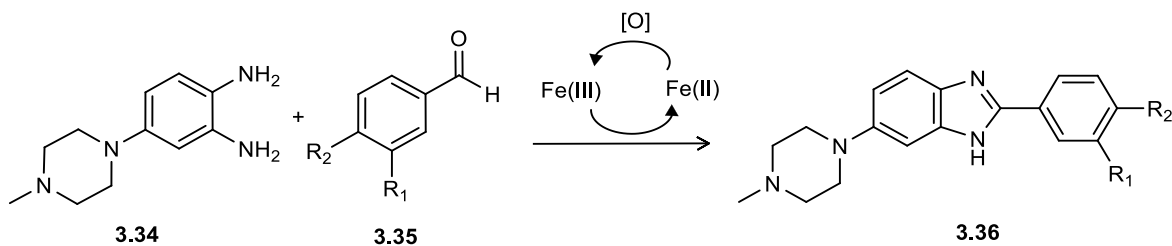
Se reporta la síntesis de benzimidazoles usando yodo elemental, yoduro de potasio y carbonato de potasio acuoso ($I_2/KI/K_2CO_3/H_2O$), y el aldehído apropiado en condiciones anaeróbicas¹⁴ en presencia de agua a 90 °C. El proceso de oxidación se lleva a cabo por el yodo. **Esquema 3.10.**



Esquema 3.10. Síntesis de benzimidazoles empleando yodo-yoduro de potasio como agente redox.

3.1.7. Empleando el par Fe (II/III)¹⁵

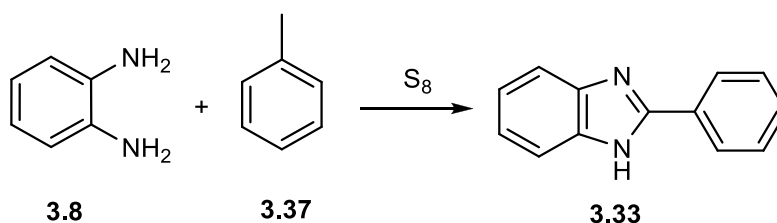
Cuando se lleva a cabo la formación de benzimidazoles haciendo uso en la reacción redox del par Fe(III)/Fe(II), se forman como intermediarios las bases de Schiff, para posteriormente formar los benzimidazoles deseados **3.36**.¹⁶⁻¹⁸ **Esquema 3.11.**



Esquema 3.11. Síntesis de benzimidazoles vía redox del par Fe(III)/Fe(II).

3.1.8. Empleando azufre elemental¹⁹⁻²¹

Síntesis de benzimidazoles usando *o*-fenilendiamina **3.8**, tolueno **3.37** y azufre elemental como agente oxidante.²² **Esquema 3.12.**

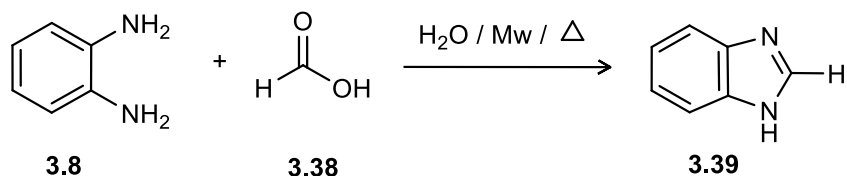


Esquema 3.12. Formación de benzimidazoles empleando azufre elemental como agente oxidante.

3.2 SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES POR MICROONDAS USANDO DISOLVENTES

3.2.1 Por ciclización de *o*-fenilendiaminas y ácido carboxílico alifático correspondiente

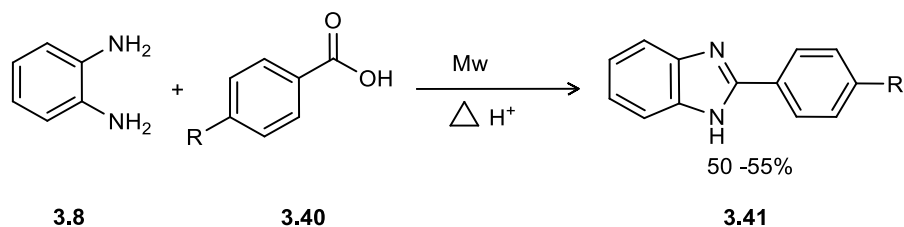
Se ha llevado a cabo la síntesis de núcleo de benzimidazol utilizando la *o*-fenilendiamina **3.8** ácido fórmico **3.38** y agua,²³ pero hay que usar altas presiones, empleando recipientes cerrados. **Esquema 3.13.**



Esquema 8.13. Síntesis de benzimidazoles empleando microondas en recipientes cerrados.

La síntesis de benzimidazoles partiendo de la *o*-fenilendiamina **3.8** y un ácido carboxílico aromático **3.40**, con el uso de disolventes en microondas, es usando ácidos fuertes, como el ácido polifosfórico o el ácido metansulfónico²⁴ como reactivos y disolventes al mismo tiempo.

Esquema 3.14.



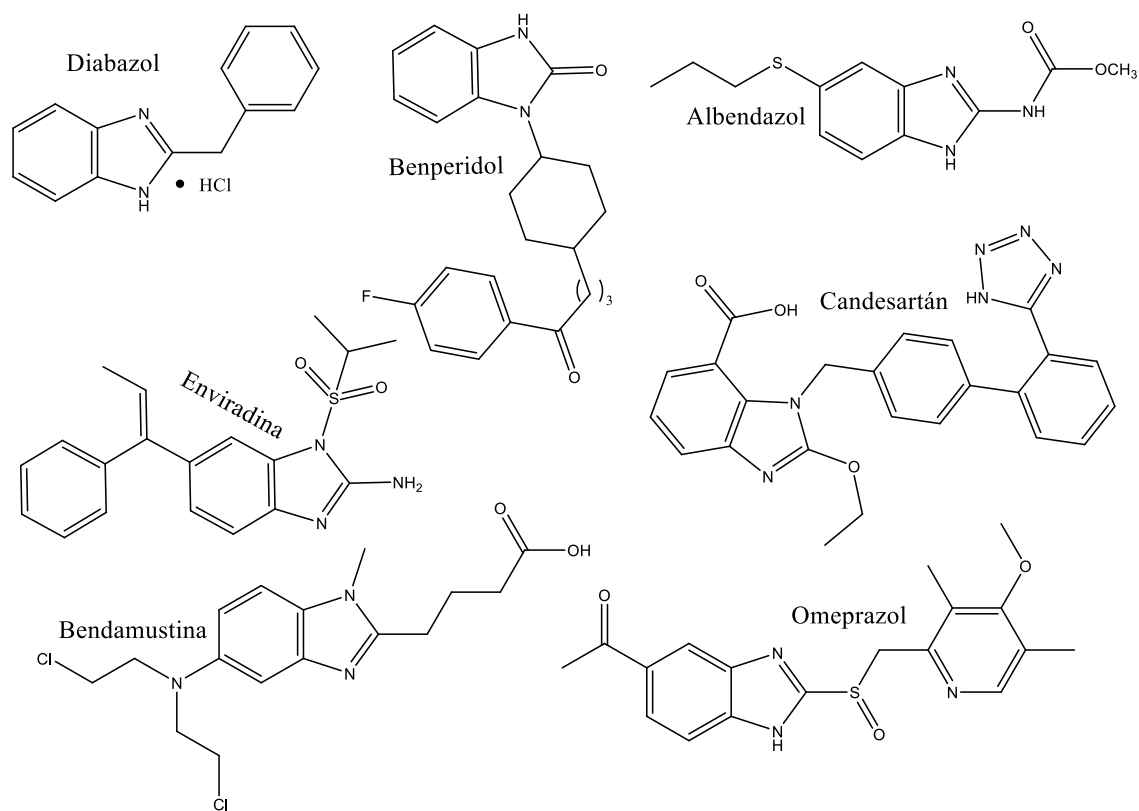
Esquema 3.14. Síntesis de benzimidazoles empleando ácidos carboxílicos aromáticos en ácidos como disolventes.

3.3. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ALGUNOS DERIVADOS DEL BENZIMIDAZOL

Los benzimidazoles muestran una amplia gama de actividades biológicas y tienen gran importancia en química medicinal. Los derivados benzimidazólicos tienen aplicación contra bacterias, virus, parásitos, cáncer, inflamación, hipertensión, coágulos y diabetes, además de que algunos inclusive han llegado a usarse como antioxidantes, moduladores de hormonas y lípidos, inmunomoduladores, etc., por lo que la investigación de esta temática es muy amplia.²⁵

Entre los benzimidazoles comerciales más importantes se puede encontrar al diabazol (vasodilatador),¹ benperidol (agente tranquilizante y psicofarmacológico),¹ albendazol

(nematicida),²⁵ enviradina (antiviral),²⁶ candesartán (antihipertensivo),¹ bendamustina (antitumoral),¹ y el omeprazol (antiulceroso).¹ **Esquema 3.15.**



Esquema 3.15. Derivados de Benzimidazoles con actividad biológica.

3.3.1 Agentes antimicrobianos²⁷

Los derivados 2-mercapto benzimidazol se sabe que poseen variada actividad biológica.²⁸ (**Figura 3.3**). Los nuevos benzimidazoles azetidín-2-onas²⁹ **3.42** poseen potente actividad antibacteriana, 31.25 ng/mL, contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Shweta Sharma *et al.*, han sintetizado una serie de benzimidazoles sustituidos en posición dos con diversos ácidos alquenoicos de cadena larga y éstos han sido evaluados *in vitro* contra dos bacterias Gram positivas *S. aureus*, *B. subtilis* y dos bacterias Gram-negativas *E. coli*, y *S. typhimurium*, donde los derivados con cloro demostraron tener mejor actividad antibacteriana.³⁰

Figura 3.4.

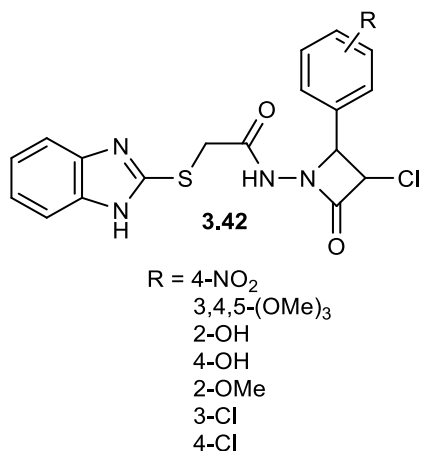


Figura 3.3. Benzimidazoles con actividad contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

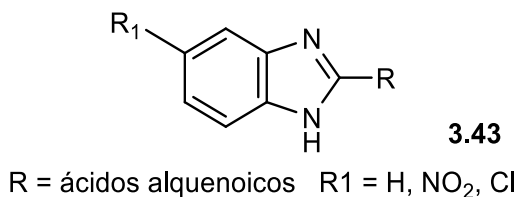


Figura 3.4. Benzimidazoles con actividad antibacteriana contra *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* y *S. Typhimurium*.

3.3.2 Agentes antihelmínticos

También se ha dado la búsqueda de fármacos antihelmínticos, en donde algunos son derivados de benzimidazol y de la piperazina, que mostraron eficacia en ratones infectados con *Syphacia obvelata*.³¹ Como ejemplo están los derivados amida de la piperazina del ácido (5(6)-sustituido-1*H*-benzimidazol-2-iltio)acético **3.44-3.46**³² y ácido benzimidazolil crotonico anilida **3.47** que han mostrado buena actividad antihelmíntica.³³ **Figura 3.5.**

3.3.3 Agentes antiinflamatorios y analgésicos

El derivado pirimido[1,6-*a*]benzimidazol **3.48** muestra actividad antiinflamatoria y analgesica³⁴ al igual que otros derivados del tiazolo[3,2-*a*]benzimidazol **3.49**³⁵ y **3.50**, que también mostraron

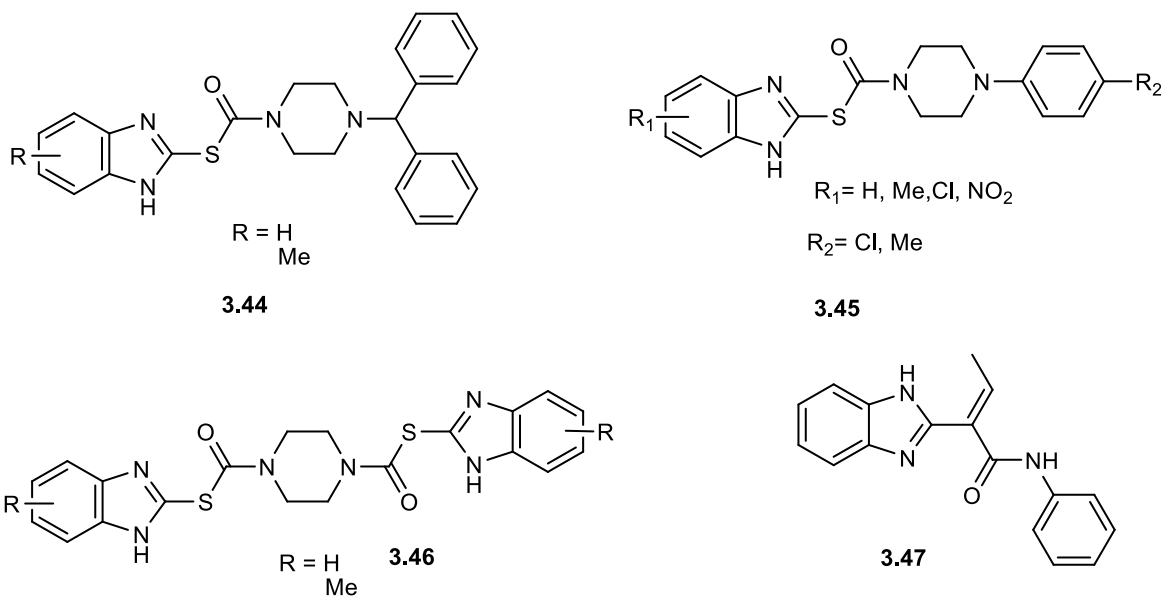


Figura 3.5. Benzimidazoles sustituidos con piperazina con 50% de actividad antihelmíntica sobre *Syphacia obvelata*.

actividad antiinflamatoria significativa, 1.82 μ M. También el 2-(3-nitrofenil)-*N*-(morfolinometil)-1*H*-benzimidazol **3.51** y algunos de sus derivados muestran actividad antiinflamatoria significativa.³⁶ **Figura 3.6.**

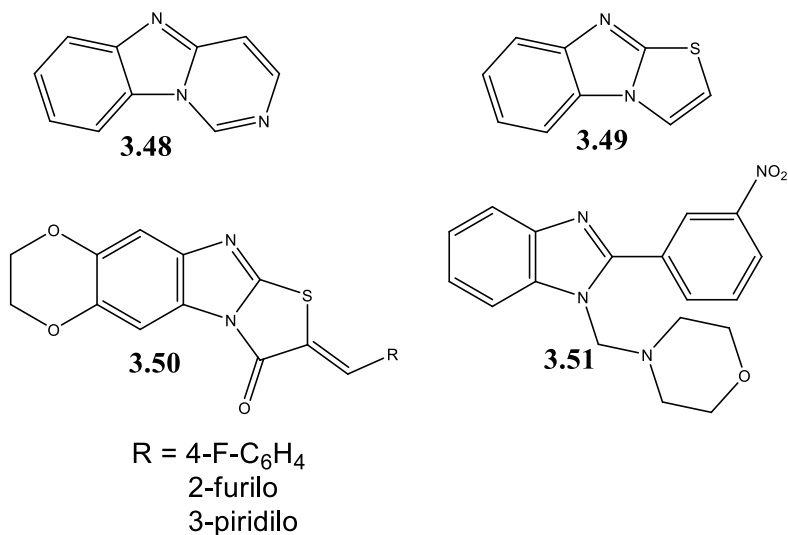


Figura 3.6. Benzimidazoles con actividad antiinflamatoria.

3.3.4 Agentes antiulcerosos

Se han sintetizado derivados, como **3.52**, con actividad antiulcerosa.³⁷ Además 3,4-dihidropirimido[1,6-a]benzimidazoles 1,3-disustituídos **3.53** y derivados del 1-amino-3-aryl-3,4-dihidropirimido[1,6-a]benzimidazol **3.54**, los cuales mostraron actividad antiúlcerosa.³⁸ **Figura 3.7**

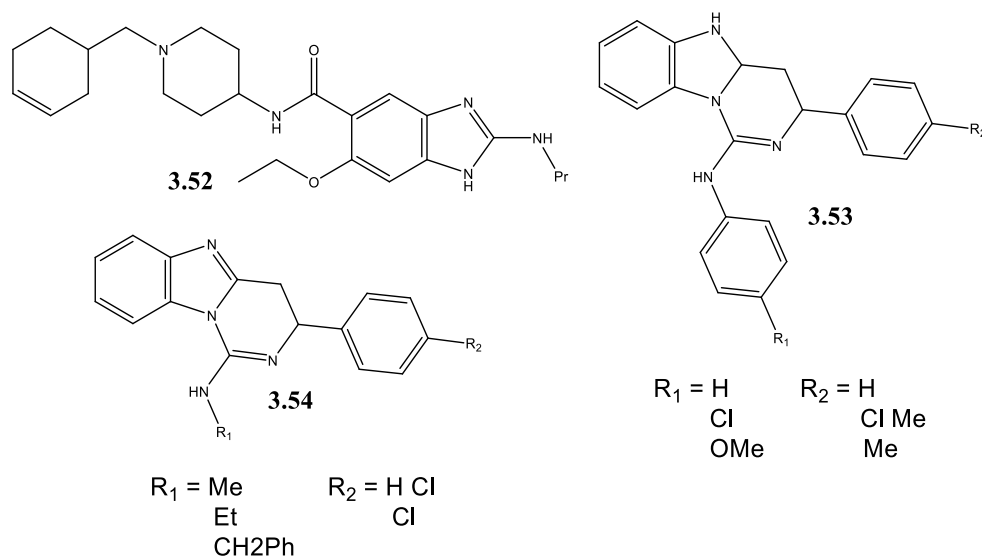
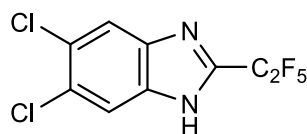


Figura 3.7. Algunos benzimidazoles con actividad antiulcerosa.

3.3.5 Agentes citotóxicos y antitumorales

La quimioterapia contra el cáncer es actualmente de mucho interés en el diseño de pequeñas moléculas que se unen al ADN con selectividad en determinada secuencia mediante interacciones no covalentes. Una posible molécula líder a este respecto es el Hoechst 33258, la que reconoce las secuencias A/T del ADN humano y también es un eficaz inhibidor de la DNA-topoisomerasa de mamíferos.³⁹

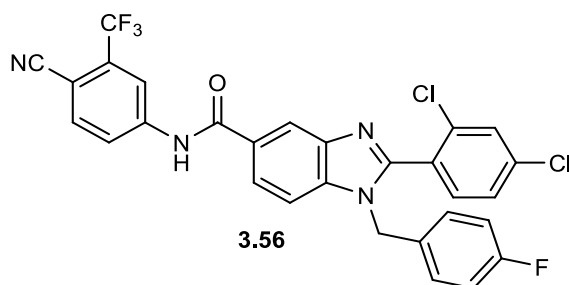
Andrzejewska *et al.*, han sintetizado una serie de benzimidazoles halogenados sustituidos y en la posición 2, mostrando mejor actividad el compuesto 5,6-dicloro-2-pentafluoroetil-1*H*-benzimidazol **3.55**, **Figura 3.8**, particularmente contra líneas de cáncer de mama y próstata,⁴⁰ aunque también se reportó su actividad contra protozoarios teniendo una notable actividad (0.64 μM) contra *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis*. Lo anterior muestra la gran versatilidad que poseen los derivados del benzimidazol.



3.55

Figura 3.8. Benzimidazoles halogenados sustituidos en posición dos, activos contra cáncer de mama y próstata.

Thimmegowda *et al.*, han sintetizado una serie de nuevos benzimidazoles trisustituidos y los resultados biológicos fueron la inhibición en la proliferación de células de cáncer de mama MDA-MB-231, como fue el caso del compuesto 1-(4-fluorobencil)-2-(2,4-diclorofenil)-N-(4-ciano-3-trifluorometil)fenil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxamida (0.98 µg/mL) **3.56**.⁴¹ **Figura 3.9.**

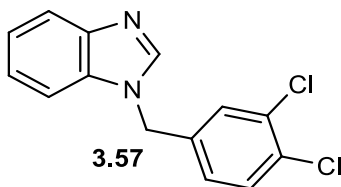


3.56

Figura 3.9. Benzimidazol inhibidores de cáncer de mama MDA-MB-231.

3.3.6 Agentes antituberculosos

Para la tuberculosis causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, Jyoti Pandey *et al.*, sintetizaron una serie de derivados del benzimidazol, donde el compuesto **3.57** mostró buena actividad antituberculosa (3.25 µg/mL).⁴² **Figura 3.10.**



3.57

Figura 3.10. Estructura benzimidazólica con actividad antituberculosa.

Gill *et al.*, sintetizaron una serie de benzimidazoles, en donde destaca el 1-((1-(2,4-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3-fluorofenil)-1*H*-benzimidazol **3.58** y observaron que la presencia del flúor mejora la actividad antimycobacteriana en más del 96%, mientras que, en los compuestos, donde el flúor está ausente, exhiben menos de 90% de inhibición a la misma concentración (0.58 μM),⁴³ **Figura 3.11**.

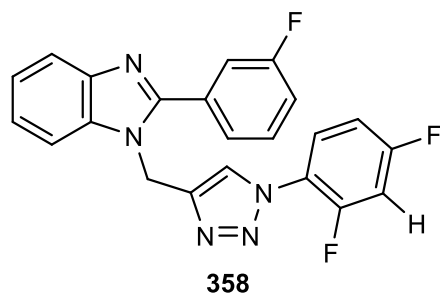


Figura 3.11. Benzimidazol con átomos de flúor en su estructura que exhiben buena inhibición en cepas mycobacterianas.

3.3.7 Agentes antirretrovirales (anti-VIH)

Barreca *et al.*, han sintetizado una serie de derivados tiazolo[3,4-a]-1*H*-benzimidazol **3.59** (TBZs). Algunos de éstos resultaron ser altamente eficaces hacia el VIH-1, en concentraciones nanomolares (10 nM) y con mínima toxicidad, actuando como inhibidores de la transcriptasa reversa (RT).⁴⁴ **Figura 3.12**.

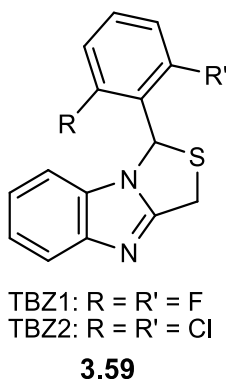


Figura 3.12. Estructura benzimidazólica eficaz hacia el VIH-1.

También, Xu *et al.* han sintetizado benzimidazoles derivados del ácido 4-oxo-4*H*-quinolizin-3-carboxílico, **3.60**, y observaron que estos compuestos son prometedores inhibidores de VIH⁴⁵
Figura 3.13.

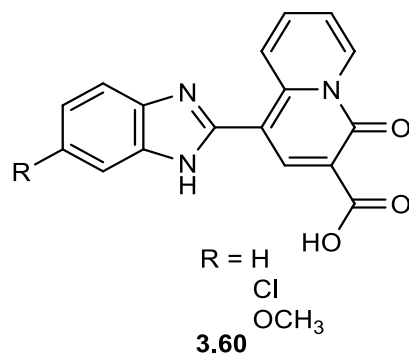


Figura 3.13. Benzimidazoles que son prometedores inhibidores para VIH.

3.4. REFERENCIAS

- 1.- Wright, J. B., *Chem. Rev.*, **1951**, 48, 397-541
- 2.- Joules, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 5° Ed. John Wiley & Sons Publications, Manchester, 2010
- 3.- Katritzky, A. R., *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 3° Edition, Elsevier Ltd., Amsterdam, 2010. P. 490
- 4.- Rodríguez, M.; Benhamu, B.; Morcillo, M. J.; Tejada, D. I.; Orensaz, L.; Alfaro M. J.; Martín, M. I., *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 5020-5028
- 5 Roth, T.; Marningstar, M. L.; Boyer, P. L.; Hughes, S. H.; Buckheit R. W.; Michejda, C. J., *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 4199-4207
- 6.- Satz, A. L.; Bruice, T. C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 3261-3266
- 7.- Desai, J. V.; Chavan, S.; Chaudhari, N.; Sunila, T., *Int. J. Pharm. Technol.*, **2013**, 5, 2477-2494
- 8.- Göker, H.; Kus, C.; Boykin, D. W.; Yildiz, S.; Altanlar, N., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 2589-2596
- 9.- Weidner-Wells, M. A.; Ohemeng, K.A.; Nguyen, V. N.; Fraga-Spano, S.; Macielag, M. J.; Werblood, H. M.; Foleno, B. D.; Webb, G. C.; Austen, J.; Kane, J., *J. Het. Chem.* **2001**, 38, 979–980
- 10.- Ridley, H. F.; Spickett, R. G. W; Timmis, G. M., *J. Het. Chem.*, **1965**, 2, 453-455
- 11.- Shriner, R. L.; Land, A. H., *J. Org. Chem.*, **1941**, 6, 888 – 894
- 12.- Oren I.; Temiz O.; Yalcin I.; Sener E.; Altanlar N., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **1999**, 7, 153-160
- 13.- Kumar, S.; Kansal, V.; Bhaduri, A., *Indian J. Chem.*, **1991**, 20B, 254-261
- 14.- Pranjali, Gogoi; Konwar, Dilip., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 79–82
- 15.- Neuse, E. W.; Loonat, M. S., *Macromolecules*, **1983**, 16, 128-136
- 16.- Biswanath, D.; Holla, H.; Srinivas, Yallamalla., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 61-64

- 17.- Lopez-Rodriguez, M. L.; Benhamu, B.; Ayala, D.; Rominguera, J. L.; Murcia, M.; Ramos, J. A.; Viso, A., *Tetrahedron.*, **2000**, *56*, 3245-3253
- 18.- Yamamoto, T.; Kurata, Y., *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 86-91
- 19.- White, A.W.; Almassy, R.; Calvert, A. H.; Curtin, N. J.; Griffin, R. J.; Hostomsky, Z.; Maegley, K.; Newell, D. R.; Srinivasan, S.; Golding, B.T., *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2797-2804
- 20.- Denny, W. A.; Rewcastle, G.W.; Baguley, B. C., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 814-819
- 21.- Dang, Q.; Brown, B. S.; Erion, M. D., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6559-6562
- 22.- Ogretir, Cemil; Kaniskan, N., *Turkey J. Chem.* **1992**, *16*, 189-196
- 23.- Getdsen, G. S.; Elander N.; Stone-Elander S. A., *Chem. Eur. J.*, **2002**, 2255-2260
- 24.- Fredriksson, A; Stone-Elander, S., *J. Label Compd. Radiopharm.*, **2002**, *45*, 529–538
- 25.-Yu, J.; Xia, Y.; Lu, M., *App. Organomet. Chem.*, **2014**, *28*, 764-767
- 26.- Kim, J.; Lee, H.; Lee, B. M.; Kim, B. H., *Tetrahedron.*, **2011**, *67*, 8027-8033
- 27.- Zinner, S. H.; *Exp. Rev. Anti-Infective Ther.*, **2005**, *3*, 907-913
- 28.- Guru, N.; Srivastava, S. D., *J. Sci. Ind. Res.*, **2001**, *60*, 601-605
- 29.- Desai, K. G.; Desai, K. R., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 8271-8279
- 30.- Sharma, S.; Gangal, S.; Rauf, A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 1751-1757
- 31.- Anichina, K. K.; Vuchev, D. I.; Mavrova, A.T., *Probl. Infect. Parasit. Dis.*, **2006**, *34*, 19-26
- 32.- Mavrova, A.; Anichina, K. K.; Vuchev, D. I.; Denkova, P. S.; Kondeva, M. S.; Micheva, M. K., *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 1412-1420
- 33.- Gaur, N. M.; Patil, S. V.; Mourya, V. K.; *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *9*, 227-230
- 34.- Sondhi, S. M.; Rajvanshi, S.; Johar, M.; Bharti, N.; Azam, A.; Singh, A.K., *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 835-843
- 35.- Labanauskas, L.; Brukstus, A.; Udrenaite, E.; Gaidelis, P.; Bucinskaite, V.; Dauksas, V.; *Chemija.*, **2000**, *11*, 211-216

- 36.- Leonard, J. T.; Rajesh, O. S.; Jeyaseeli, L.; Muruges, K.; Sivakumar, R.; Gunasekaran, V., *Asian J. Chem.*, **2007**, *19*, 116-120
- 37.- Srinivasulu, G.; Reddy, P.; Hegde, P.; Chakrabart, R., *Heterocycl. Commun.*, **2005**, *11*, 23-28
- 38.-Shafik, R. M.; El-Din, S.; Eshba, N. H.; El-Hawash, S. A.; Abdel-Aty, A. S.; Ashour, H. M., *Pharmazie.*, **2004**, *59*, 899-905
- 39.- Trond S., Harald B.S., *Biochim Biophys Acta.* **1986**, *868*, 17-23
- 40.- Andrzejewska, M.; Yepez-Mulia, L.; Cedillo-Rivera, R.; Tapia, A.; Vilpo, J.; Kazimierczuk, Z., *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 973-978
- 41.-Thimmegowda, N.; Nanjunda S.; Kumar, A.; Kumar, S. Y., Chandrappa, S; Rangappa, K. S., *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 432-435
- 42.- Pandey, J.; Tiwari, V. K.; Verma, S. S.; Chaturvedi, V.; Sinha, S.; Gaikwad, A. N.; Tripathi, R. P., *Eur. J. Chem.*, **2009**, *44*, 3350-3355
- 43.- Gill, C.; Jadhav, G.; Shaikh, M.; Kale, R.; Ghawalkar, A.; Nagargoje, D.; Shiradkar, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 6244-6247
- 44.- Barreca, M. L.; Chimirri, A.; Clercq, E. D.; Monforte, A.; Monforte, P.; Rao, A.; Zappala, M., *Il Farmaco.*, **2003**, *58*, 259-263
- 45.- Xu, Y. S.; Zeng, C. C.; Jiao, Z. G.; Hu, L. M.; Zhong, R., *Molecules.*, **2009**, *14*, 868-883

4.0 HIPÓTESIS

Las fuentes alternativas para promover reacciones como radiación de infrarrojo y microondas, así como por ultrasonido, han sido utilizadas con gran eficacia para llevar a cabo reacciones químicas; por lo tanto, se propone que es posible llevar a cabo la generación de compuestos heterocíclicos novedosos de tipo estructural benzimidazol derivados de la 4-nitro-3-aminofenilhidrazina, mediante dichas fuentes alternativas 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, usando mantilla eléctrica de calentamiento, donde los compuestos obtenidos pueden presentar actividad anticancerígena, antifúngica y antimicrobiana importante.

5.0 JUSTIFICACIÓN

En la actualidad es indispensable desarrollar e implementar nuevas estrategias sintéticas que sean más amistosas con el medioambiente, mediante el diseño de nuevos procesos. El empleo de condiciones no convencionales de reacción, con respecto a la energía térmica, particularmente el uso de radiaciones de microondas e infrarrojo, así como ondas mecánicas de ultrasonido y una combinación simultánea de las energías infrarrojo-ultrasonido como fuentes alternas de energía para activar reacciones, podrá contribuir hacia una química en vías de sostenibilidad.

6.0 OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Obtener nuevos derivados de 5(6)-fenilazo-1*H*-benzimidazoles empleando energía térmica y comparándola con la energía de microondas, infrarrojo y ultrasonido, así como de una combinación simultánea de energía de infrarrojo-ultrasonido, dentro del contexto de la Química Verde y comparar los resultados obtenidos por las mencionadas fuentes alternas de energía empleadas.

6.1.1 Objetivos particulares

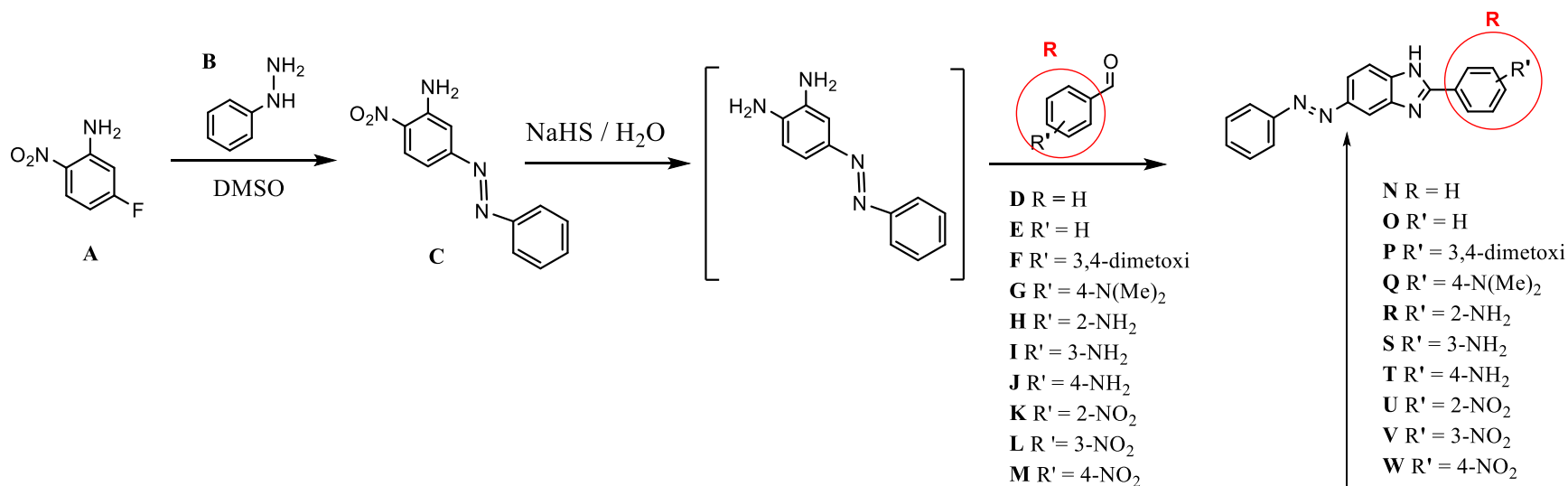
Realizar la síntesis de derivados del benzimidazol mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática, empleando fuentes alternas de energía como térmica, microondas, infrarrojo, ultrasonido y una combinación simultánea de las dos últimas.

Realizar un estudio comparativo en la síntesis de los compuestos mencionados observando las diferencias en selectividad, tiempos y rendimientos de reacción cuando se emplean las diferentes fuentes de energía.

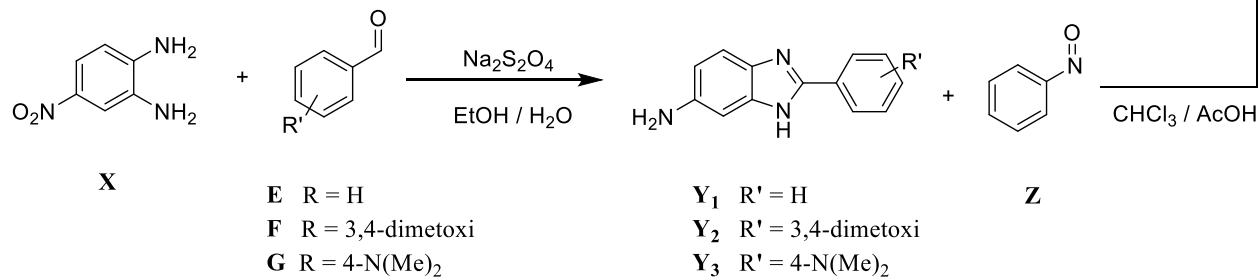
Caracterizar los productos obtenidos mediante las técnicas de espectrofotometría de Absorción Infrarroja, espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C y Espectrometría de Masas.

7.0 ESQUEMA GENERAL DE LA REACCIÓN

RUTA A



RUTA B



Esquema 7.1. Rutas generales de reacción para la síntesis de 2-aryl-5(6)-fenilazo-1*H*-benzimidazol.

8.0 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

8.1. Material y equipo

Para las reacciones los reactivos empleados fenilhidrazina, DMSO, 5-fluoro-2-nitroanilina, 2-nitrobenzaldehído, 3-nitrobenzaldehído, 4-nitrobenzaldehído, 4-dimetilaminobenzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído, benzaldehído, nitrosobenceno, ácido fórmico, metabisulfito de sodio y ditionito de sodio, fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación.

Para puntos de fusión se utilizó un aparato de Fisher-Johns. Los espectros en el infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro de FTIR / FIR Spectrum 400 de Perkin-Elmer, utilizando la técnica de reflectancia totalmente atenuada ATR y 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 inglés), los valores se expresan en unidades masa/carga (m/z). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN- ^1H) se realizaron en equipos VARIAN VXR-300s (300 MHz) y Mercury-300BB y los desplazamientos químicos están dados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se están en Hertz (Hz). Se utilizaron como disolventes cloroformo deuterado (CDCl_3) y sulfóxido de dimetilo hexadeuterado ($\text{DMSO-}d_6$).

8.2. Equipos experimentales

Ultrasonido: Un procesador ultrasónico Cole Parmer de 500 vatios de 20 KHz a 50 Hz, 120 VCA se utilizó en la configuración estándar suministrada y la temperatura de reacción fue monitoreada con un termómetro infrarrojo InfraPro®.

Infrarrojo: Una lata cilíndrica metálica (29,5 cm de longitud con un diámetro de 15,3 cm de ancho, **Figura 8.2 2A**) diseñada para fijar y ajustar la posición de una bombilla de emisión de IR debajo de un matraz Erlenmeyer (**Figura 8.2 2C**) se ensambló con una lámpara de IR THERA-TERM OSRAM 250-Watt, 125 V que emite una longitud de onda de 1100 nm ($9,09 \text{ cm}^{-1}$). El dispositivo está adaptado con un reóstato para regular la salida de potencia. La temperatura de reacción fue monitoreada con un termómetro infrarrojo InfraPro®. **Figura 8.1.**

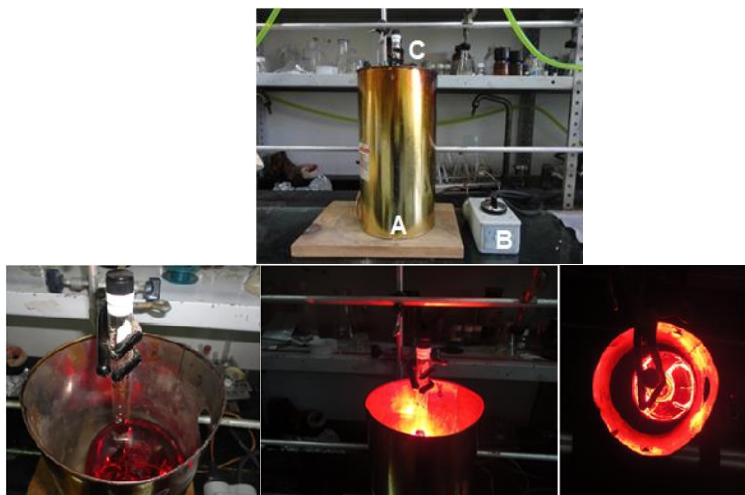


Figura 8.1. Descripción general del dispositivo IR casero adaptado como reactor para la síntesis de benzimidazoles (arriba) y reacción de funcionamiento (abajo).

Acoplamiento de energías de ultrasonido-infrarrojo (SIUI): Los dispositivos utilizados se componen de dos bloques independientes: el procesador ultrasónico (**Figura 8.2 A y C**) y el dispositivo de IR, mencionados anteriormente (**Figura 8.2 D**) y empleando un reóstato (**Figura 8.2 B**) para regular la salida de potencia. Todas las reacciones se realizaron después de colocar la lámpara de IR a 10 cm de distancia del matraz de reacción mientras se mantenía la sonda ultrasónica a 1,4 cm dentro del sistema de reactivos con el equipo de US, trabajando al 80 % de potencia y el 50 % de amplitud a una frecuencia de irradiación de 20 KHz a 50 Hz, mientras que la temperatura de reacción fue monitoreada con un Termómetro Infrarrojo InfraPro®.

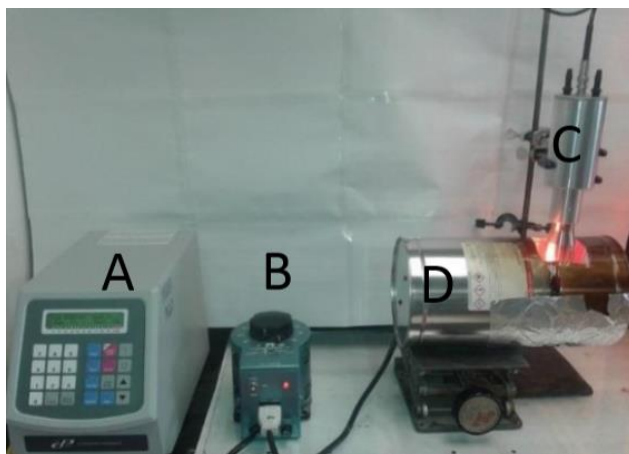


Figura 8.2. Configuración esquemática de los diseños utilizados para la síntesis orgánica asistida por IR-US.

Térmica: Se utilizaron Parrillas de calentamiento marca Corning SKU: PC-420D, PC-620D

Microondas: Se utilizó un reactor de síntesis de microondas Monowave 300 de Anton Paar (Figura 8.3). Todos los experimentos que llevamos a cabo en un vial de microondas sellado (20 mL) y la temperatura de reacción fue monitoreada con un termómetro de rubí sumergido.

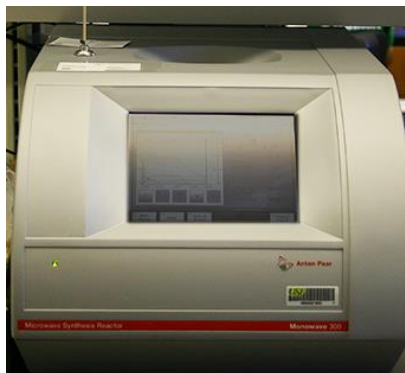
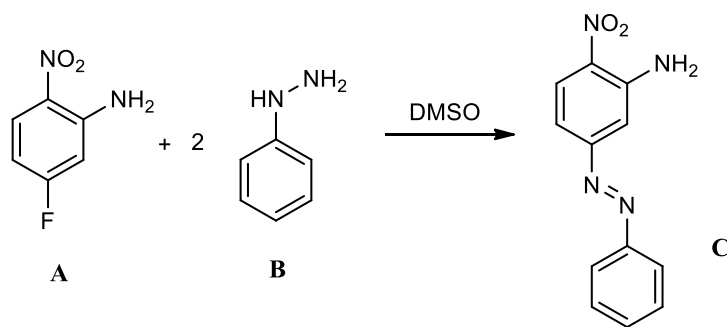


Figura 8.3. Vista general del equipo de microondas monowave 300 de Anton Paar.

8.3 Procedimiento para la S_NAr

Procedimiento general: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 5 g (29.069 mmol) de 5-fluoro-2-nitroanilina (**A**), con 3 mL (58.139 mmol) de la fenilhidrazina (**B**), **Esquema 8.3.1**. Posteriormente se irradió con la energía correspondiente (IR, US, IR/US, MO), durante el tiempo y temperatura marcados en la **Tabla 9.1**. Después de terminada la reacción, se agregó agua-hielo al seno de la reacción y el precipitado formado se separó por filtración al vacío (**C**). El correspondiente compuesto obtenido se purificó por cromatografía preparativa con un sistema hexano / acetato 7:3.



Esquema 8.3.1. Síntesis de la 5-fenilazo-2-nitroanilina.

Reacciones con energía de microondas: El matraz conteniendo la mezcla de reacción se selló y se expuso a la irradiación de microondas en un reactor microondas monomodo 300, Anton Paar a 850 W de potencia en el tiempo y temperatura correspondientes. **Tabla 9.1.**

Reacciones con energía térmica: Se presentó un matraz de 25 mL cargado con una barra de agitación y la mezcla se calentó a reflujo bajo el tiempo y temperatura correspondientes. **Tabla 9.1.** Utilizando un manto de calentamiento químico ordinario. Posteriormente, el aislamiento y la purificación se llevaron a cabo como se describe en la sección de microondas.

Reacciones con energía de infrarrojo: La mezcla a reaccionar fue preparada como en la sección de reacciones de microondas y se expuso a la irradiación de IR por el tiempo y temperatura correspondientes. **Tabla 9.1.** Todas las reacciones se promovieron colocando la lámpara de IR a 10 cm de distancia del matraz de reacción. El crudo resultante de la reacción se procesó de acuerdo con la sección de reacciones de microondas.

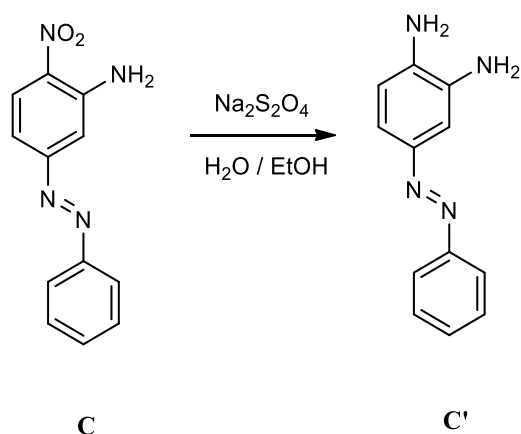
Reacción con energía de ultrasonido: La mezcla de reactivos correspondiente preparada como antes fue expuesta a un procesador ultrasónico Cole Parmer de 500 vatios a 50 Hz en el tiempo y temperatura correspondientes. **Tabla 9.1.** Las reacciones se obtuvieron exponiendo la mezcla a secuencias de pulsos de ciclo de 2 minutos con enfriamiento intermitente de 5 min, mientras que la celebración de la bocina ultrasónica a 1,4 cm dentro del sistema de reactivo sin el equipo de US que trabajo al 80 % de potencia y el 50 % de amplitud a una frecuencia de irradiación de 20 KHz a 50 Hz. El crudo resultante de la reacción se procesó como se describió anteriormente.

8.4. Síntesis de 4-fenilazo-1,2-fenilendiamina.

Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de 250 mL, se colocaron 5 g de 4-fenilazo-2-nitroanilina (**C**) en 100 mL de etanol, y una solución de 20 mL al 19% de sulfuro ácido de sodio y se calentaron a reflujo a 50 °C durante 30 min. Posteriormente, la solución de color rojo oscuro generada se diluyó con 120 mL de agua/hielo. El precipitado formado fue la materia prima que no reaccionó, mientras que las aguas madres se procedieron a evaporar y el sólido remanente se disolvió con una mezcla etanol-agua 25:75 enfriada previamente, para dar agujas de color amarillo-anaranjado de la 4-fenilazo-1,2-fenilendiamina (**C'**) en 76% con punto de fusión de 137-139 °C. El compuesto obtenido se usó de inmediato para la formación de los correspondientes benzimidazoles, **Esquema 8.4.1.**

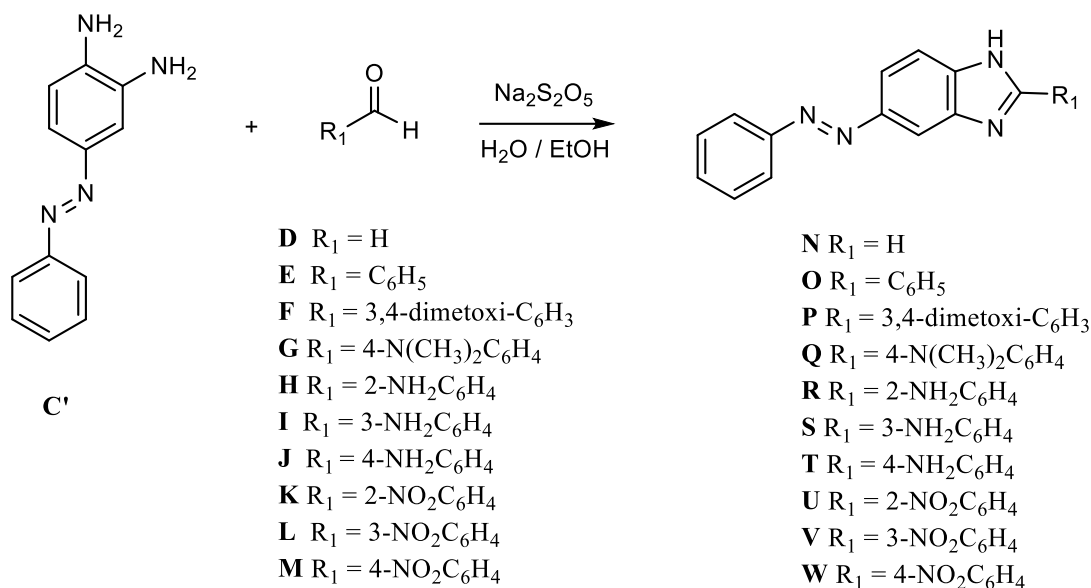
8.5 Síntesis de los derivados de 2-aryl-5(6)-fenilazo-1H-benzimidazoles.

Procedimiento General: Se añadió una solución acuosa recién preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (5 mmol, 0,95 g, 5-8 mL) a una solución de la correspondiente **C** (5 mmol, 0,554 g) y el aldehído correspondiente (**D-M**) (5,5 mmol) en etanol (5mL). La mezcla se calentó con la energía correspondiente el tiempo y temperatura respectivos por las diversas fuentes alternas de calentamiento, ver **Tabla 9.2**. El progreso de las reacciones fue monitoreado por cromatografía en capa fina. Después de que el crudo de la reacción se enfrió, se vertió sobre el agua helada y se agitó. El precipitado fue filtrado, secado y purificado por cromatografía preparatoria utilizando un sistema de elución de hexano/acetato de etilo (7:3). La zona de raspado de la placa de sílice, se extrajo con acetona y se filtró a vacío, se evaporó la acetona para obtener los compuestos benzimidazólicos correspondientes (**N-W**), **Esquema 8.5.1**.



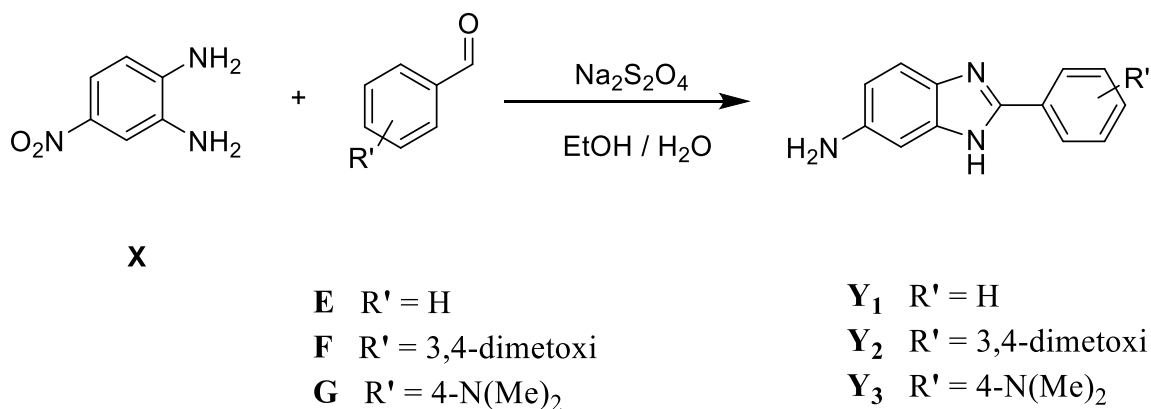
Esquema 8.4.1. Síntesis de 4-fenilazo-1,2-fenilendiamina.

Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 8.733 mmol de la 4-nitro-1,2-fenilendiamina (**X**) en 10 mL de etanol al que posteriormente se le agregaron 1.1 eq. (9.606 mmol) del respectivo benzaldehído (**E-G**) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (6 eq. 52.4 mmol) en 7 mL de H_2O , **Esquema 8.6.1**, Posteriormente se irradió con la energía correspondiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y el precipitado formado se filtró al vacío, se dejó secar y se purificó empleando un sistema de elución hexano/acetato 7:3, y el compuesto puro se hizo reaccionar con nitrosobenceno para la obtención de los derivados 5(6)-fenilazo-1H-benzimidazoles respectivos (**Y₁-Y₃**). **Tabla 9.3**.



Esquema 8.5.1. Síntesis de 2-aril-5(6)-fenilazo-1*H*-benzimidazoles.

8.6. Síntesis general de 5(6)-amino-2-aril-1*H*-benzimidazoles

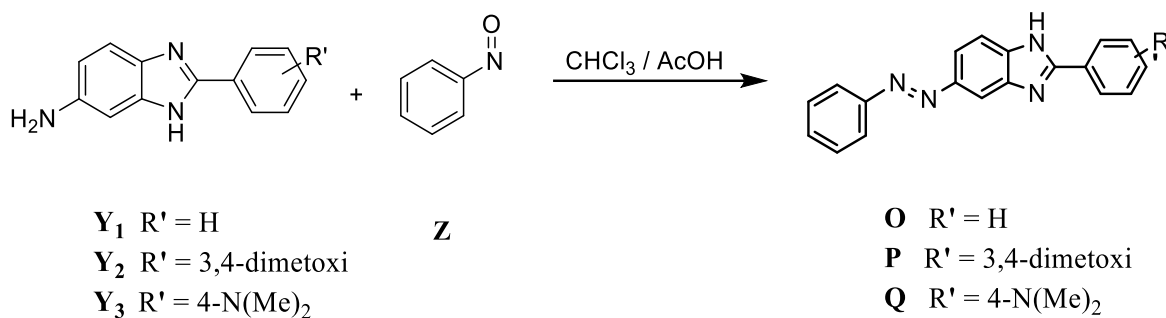


Esquema 8.6.1. Síntesis de 5(6)-amino 2-aril-1*H*-benzimidazoles.

8.7. Síntesis general de 2-aril-5(6)-fenilazo-1*H*-benzimidazoles a temperatura ambiente.

Procedimiento General: En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocaron 40 mL de cloroformo y se disolvió 1 g (7.03 mmol) de nitrosobenceno (**Z**), luego 1 mL de ácido acético y finalmente 7.03 mmol del 5(6)-amino-1*H*-benzimidazol correspondiente (**Y₁-Y₃**) y se dejaron

reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente, **Esquema 8.7.1**. Posteriormente, se evaporó a la mitad el disolvente de la reacción en rotavapor, después se le agregó hielo-H₂O y el precipitado formado se filtró y redisolvió en acetona y se purificó por cromatografía preparativa, en un sistema de elución Hexano / Acetato de etilo 6:4. **Tabla 9.4**, para dar los derivados correspondientes (**O-Q**).



Esquema 8.7.1. Síntesis de 2-aryl-5(6)-fenilazo-1*H*-benzimidazoles.

9.0. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran en la **Tabla 9.1** que la mejor energía para activar la reacción fue la de microondas, si bien el rendimiento es algo bajo, el tiempo de reacción es corto, por lo que esta energía es la que se utilizó para obtener el compuesto **C**, para las reacciones subsecuentes, mientras que por el método IR-US da pobres resultados de **C** cuando fue empleado dicho método ya que el tiempo es de 6 horas.

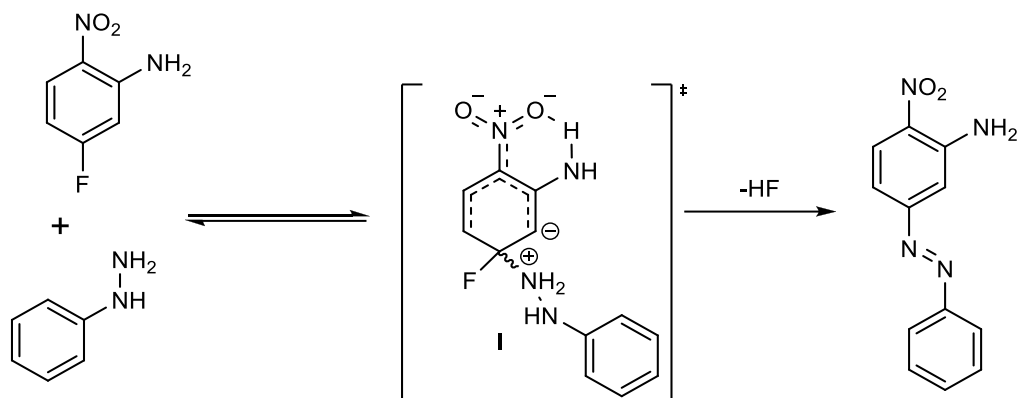
Tabla 9.1. Síntesis de la 5-fenilazo-2-nitroanilina (C)

Compuesto	Térmico	IR	US	IR-US	MO	P. f (°C) Exp.
	(150°C)	(100°C)	(90°C)	(100°C)	(100°C)	
	Tiempo (min.) /	Tiempo (min.) /	Tiempo (min.) /	Tiempo (min.) /	Tiempo (min.) /	
	Rendimiento (%)	Rendimiento (%)	Rendimiento (%)	Rendimiento (%)	Rendimiento (%)	
C	120 / 69	90 / 36	120 / 14	360 / 54	24 / 45	77

La visión global detrás del diseño sintético para investigar la generalidad de la formación del azocompuesto basado en S_NAr , al hacer reaccionar la 5-fluoro-2-nitroanilina **A** y fenilhidrazina **B**, empleando 2 eq. de fenilhidrazina, un equivalente se emplea como nucleófilo y el otro como base, para la obtención de 5-fenilazo-2-nitroanilina **C** osciló entre un rendimiento general moderado y bueno (14-70%) empleando las diversas fuentes de energía dentro del tiempo determinado (24-360 min.), (**Tabla 9.1**). Este equivalente extra de fenilhidrazina en DMSO proporcionó al producto deseado con mejor tiempo y rendimiento de 24min.; 45% respectivamente, empleando la energía de microondas.

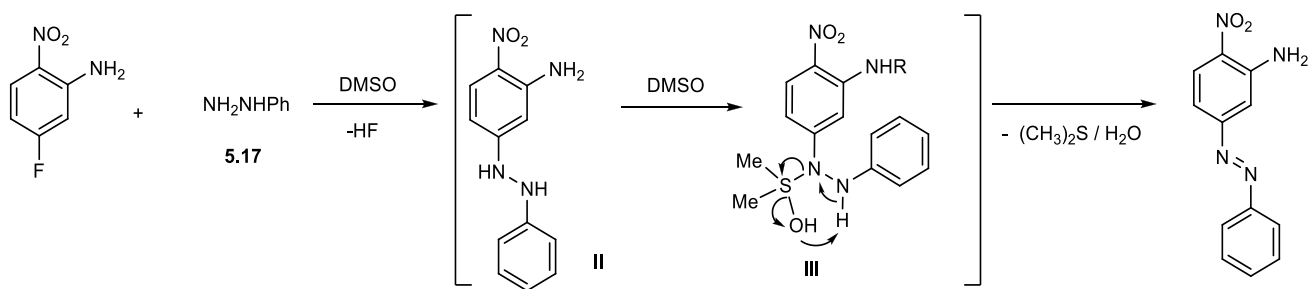
Para explorar el alcance y las limitaciones de estas transformaciones mediante IR, MO, US, y la combinación simultánea US-IR como métodos de calentamiento alternativos, se observó que el calentamiento de MO a 100°C en DMSO dio el producto deseado con el mejor tiempo de reacción y buen rendimiento. El resultado fue razonablemente comparable con los rendimientos obtenidos con los métodos restantes. Por ejemplo, con IR se obtuvo como resultado 36% en un tiempo de 90 min. La combinación US.-IR dio un rendimiento de 54% con un tiempo de reacción

nada comparable (360 min.) con el de MO, mientras que el enfoque térmico ofrecía el rendimiento más alto pero con tiempo de reacción alto y temperatura más elevada al resto de las energías, mientras que un rendimiento no favorable y con un tiempo más prolongado de reacción se observaron bajo las condiciones de US. La combinación simultánea de US-IR dio resultados moderados, aunque con tiempos más largos de reacción, comparado con el calentamiento de MO. Así, se propone que la reacción general puede ser explicada por la estabilización a través del complejo en el Estado de Transición I mediante la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares del grupo amino y el oxígeno del grupo nitro adyacente, N-H••••-O-N, lo cual contribuiría significativamente al éxito de la reacción. **Esquema 9.1**



Esquema 9.1. S_NAr sobre la 5-fluoro-2-nitroanilina

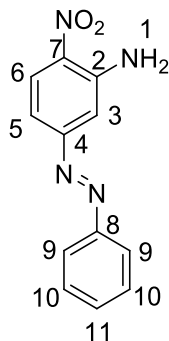
Por otro lado, al emplear DMSO en la reacción de S_NAr con fenilhidrazina, ésta procede como resultado una reacción REDOX en el seno de la reacción, por lo que en lugar de obtener el compuesto “fenilhidrazino” se obtuvo el grupo “fenilazo”, compuesto **C** de manera inesperada como producto principal, en un rendimiento moderado. Esta reacción se podría explicar por una oxidación inusual del 2-fenilhidrazino, derivado **II** que reacciona con el DMSO empleado, que da lugar al intermediario planteado **III**, que finalmente se oxida al fenilazo derivado **C**. (**Esquema 9.2**).



Esquema 9.2. Mecanismo propuesto en la formación del compuesto azo **5.23**.

9.1 Datos espectroscópicos de la 5-fenilazo-2-nitroanilina

Por tratarse de series homólogas de compuestos en todos los casos, solo se analizará el compuesto **C**.



5-Fenilazo-2-nitroanilina **C**

En el espectro de infrarrojo se encontró en 3475 y 3364 cm^{-1} las bandas pertenecientes a los enlaces N-H; en 3060 , 2921 y 2851 cm^{-1} aparecen las bandas de los enlaces C-H aromáticos; las bandas pertenecientes al enlace del grupo NO_2 se identifican en 1499 y 1320 y en 1461 y 1426 cm^{-1} aparecen las bandas pertenecientes al enlace del grupo azo.

Mediante espectrometría de masas de **C** puede observarse, tanto a baja como alta resolución, los respectivos iones fragmento aductos $[\text{M}+\text{H}]^+$ formando un pico con m/z 243, de un aducto de ion molecular y es también el pico base y en una relación de alta resolución m/z 243.08915 (100) $[\text{M}+1]^+$ que corresponde a una fórmula molecular de $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$.

En la RMN ^1H , aparece una señal ancha simple en 6.23 ppm, la cual integra para dos protones pertenecientes al grupo NH_2 , esto fue corroborado cuando se empleó agua deuterada y esta señal desapareció, con lo cual decimos que estos son protones intercambiables. Entre 7.10-7.30 ppm aparece una señal múltiple que integra para dos protones, H5,11 mientras que en 7.33 ppm se encuentra una señal doble con una $J = 2.1\text{ Hz}$, que integra para un protón, H3; sobre 7.42–7.60 ppm hay una señal múltiple, que integra para dos protones, H10; más adelante en un desplazamiento de 7.82–8.00 ppm hay otra señal múltiple que integra para dos protones, H9 y finalmente en 8.26 hay una señal doble con una $J = 9\text{ Hz}$, la cual integra para un protón, H6.

En la RMN ^{13}C aparecen los siguientes desplazamientos 110.5, 114.1, 123.5, 124.6, 127.8, para carbonos aromáticos no sustituidos, mientras que las señales desplazadas en 129.5, 132.4, 145.3, 151.7, 156.8 ppm, fueron asignadas a los carbonos cuaternarios unidos C-NO₂ C-NH, C-NH, y C-NH₂, respectivamente.

Por otro lado, con base a los resultados obtenidos, mostrados en la Tabla 2, en general, la energía de microondas representa la mejor opción para lograr las moléculas objetivo a partir de la 5-fluoro-2-nitroanilina.

Al comparar entre las fuentes de calentamiento convencional y las fuentes alternativas de energía, IR, US, IR-US y MO, con mira a los enfoques eco-amigables al medio ambiente y como métodos alternativos apropiado para satisfacer tiempos cortos de reacción, alto rendimiento, condiciones suaves, versatilidad del sustrato, alcance de un agente REDOX, Na₂S₂O₅, y bajo costo del proceso, así como facilidad de manejo.

Los datos generados de la **Tabla 9.2** fueron obtenidos por la síntesis de la ruta A que, en términos generales, las energías de IR y MO fueron las mejores fuentes alternas, ya que son parecidas en rendimientos y con tiempos similares de reacción, a diferencia de la técnica de US y la mezcla de energías IR/US; estas dos últimas presentaron resultados similares, pero difieren en tiempos y rendimientos con el primer par, lo que queda claro es que aun con estos pormenores, las técnicas de fuentes alternas de energías, son superiores al calentamiento térmico, si bien es cierto que en algunos casos como **P** el rendimiento es de 80% en calentamiento térmico, en IR es una hora, con el 75%, mientras que en MO el tiempo es menor a una hora y un rendimiento de 67%, lo que dejaría considerar que si la reacción se hiciera por duplicado, en un tiempo corto se obtendría más del doble que en el calentamiento térmico.

Por otra parte, los efectos electrodonadores compuestos **N-T** o electroattractores **U-W** de los sustituyentes en el benzaldehído correspondiente, no impactan decisivamente en el rendimiento de los productos.

También, la recopilación de datos en la **Tabla 9.2** muestra que la sustitución del aldehído alifático (R₁-H, compuesto **N**) por uno aromático (fenilo compuesto **O**) aumenta los tiempos de reacción, excepto para el método térmico. Sin embargo, este factor parece afectar en menor medida a la eficiencia de la reacción, que permanece sin variación sustancial.

Tabla 9.2. 5(6)-fenilazo-1*H*-2-arilbenzimidazoles. Ruta A

Compuesto	Térmico	IR	US	IR-US	MO	p.f exp. (°C)
	(74 °C)	(72 °C)	(73 °C)	(76 °C)	(70 °C)	
	t (min.) /	t (min.) /	t (min.) /	t (min.) /	t (min.) /	
	Rendimiento (%)	Rendimiento (%)	Rendimiento (%)	Rendimiento (%)	Rendimiento (%)	
N	240 / 54	45 / 52	60 / 48	39.6 / 67	24.6 / 70	131-133
O	210 / 64	54.6 / 65	84 / 60	78 / 65	49.8 / 63	160- 163
P	240 / 80	60 / 75	84 / 60	78 / 57	51.6 / 67	122-124
Q	180 / 70	54.6 / 75	78 / 56	72 / 54	54 / 61	155-157
R	240 / 54	48 / 52	72 / 48	49.8 / 67	39.6 / 70	150-152
S	180 / 65	39.6 / 67	90 / 54	60 / 72	42.6 / 67	165-167
T	180 / 68	45 / 72	60 / 58	66 / 64	45 / 61	132-134
U	210 / 30	39.6 / 65	72 / 60	54.6 / 65	36.6 / 64	142-144
V	180 / 50	51.6 / 67	54 / 54	60 / 72	39.6 / 67	145- 148
W	210 / 64	46.8 / 64	72 / 65	78 / 60	30 / 65	160 - 162

Para cuando el sustituyente es hidrógeno (compuesto **N**) en la posición dos, el mejor tiempo y rendimiento se obtuvo al emplear la energía de microondas, mientras que, en términos de porcentaje, la combinación simultánea de energías de IR-US es la segunda opción más adecuada, aunque se emplea más tiempo del ocupado que la energía de microondas, dando el producto en ligero menor porcentaje. Con las otras fuentes alternas energía, se obtuvo el producto, aunque para ello hay que emplear mayores tiempos de reacción y menores rendimientos de reacción. Un dato a hacer notar, es que, experimentalmente empleando la combinación de energías, IR-US, se producen derrames y proyecciones con la mezcla de

reacción. Durante este tipo de eventos, se intentaron varias maneras para evitarlo, sin embargo, al no haberlo logrado del todo, había pérdidas, y los tiempos de reacción eran realizados en intervalos de 2 minutos, por lo que esto se puede considerar como una limitación actual para este tipo de síntesis.

Por otra parte, cuando se cambia el hidrógeno por un sustituyente fenilo en la posición dos del núcleo de benzimidazol, compuesto **O**, se puede observar que los rendimientos aumentaron, con excepción de cuando se emplea la energía de microondas y la combinación simultánea de energías IR-US, aunque en general los tiempos de reacción aumentaron, excepto para la energía térmica. A pesar de este aumento en los rendimientos de reacción, la energía de microondas sigue siendo la mejor opción, sin embargo, microondas está cercana a los tiempos empleados por la energía de infrarrojo; mientras que el tiempo de la combinación de energías IR-US da un tiempo relativamente alto y un rendimiento poco mayor al de microondas; mientras que comparado con el tiempo de la energía térmica, dio casi el mismo rendimiento, en contraste con los superiores tiempos de reacción. La observación de que los tiempos de reacción sean mayores para la obtención de **O**, están de acuerdo con los resultados generales que se han reportado cuando se sintetizan benzimidazoles empleando sistemas carbonílicos con sustituyentes aromáticos como sustratos.

En cuanto a los compuestos de **P** a **T**, tienen grupos electrodonadores en el grupo fenilo, en contraste con los compuestos **U** a **W**, que contienen grupos electroattractores. Con esto presente, se observa que, en general, los tiempos de reacción son mayores para la serie **P-T**, en comparación con la serie **U-W**, lo que es explicable por el hecho de que los grupos electrodonadores en posiciones *orto* o *para*, por resonancia, hacen menos electrofílico al grupo carbonilo del benzaldehído correspondiente, a excepción del producto **S**, ya que el grupo electrodonador está en posición *meta*, por lo que su efecto sobre el carácter electrofílico del carbono carbonílico es menor. Así mismo, los compuestos **U-W**, también en general, fueron formados con menores tiempos de reacción, ya que incrementan el carácter electrofílico del correspondiente aldehído empleado.

Por lo anteriormente expuesto, en general se puede considerar que la energía de microondas representa la mejor forma energética para la síntesis de las moléculas objetivo, mientras que la energía de IR también representa una buena opción para su síntesis y la combinación simultánea de IR-US, aun con la problemática experimental comentada anteriormente, podrá ser una buena opción de síntesis, una vez que se pueda corregir esa situación práctica.

Con base a lo anterior, la síntesis de los 2-aril-5(6)-fenilazo-1*H*-benzimidazoles, partiendo de la 4-nitro-1,2-fenilendiamina con los aldehídos correspondientes Ruta B, se decidió realizarla con microondas, dando los resultados mostrados en la **Tabla 9.3**.

En esta sección se observa claramente que la técnica de microondas fue la mejor en tiempos y rendimientos, mientras que con la técnica de SIUI los rendimientos son aceptables y los tiempos de reacción cortos.

Tabla 9.3. Síntesis del 5(6)-amino-2-aril-1*H*-benzimidazoles. Ruta B

Compuesto	Térmico	IR	US	SIUI	MO	p.f Exp. (°C)
	(74 °C)	(72 °C)	(73 °C)	(76 °C)	(70 °C)	
	Tiempo (h) / Rendimiento (%)	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	
Y ₁	2.5 / 93	30 / 73	14 / 73	10 / 91	15 / 97	290-291
Y ₂	2 / 83	30 / 85	26 / 61	20 / 69	12 / 94	203-205
Y ₃	2 / 89	25 / 86	20 / 73	13 / 70	10 / 93	166-169

En relación a la formación de los derivados 5(6)-fenilazobenzimidazol, por la ruta B, se encontró que al formar primero el correspondiente 5-amino-1*H*-benzimidazol y posteriormente hacerlo reaccionar con nitrosobenceno, no da rendimientos más altos comparándolos con la ruta A, como se muestra en la **Tabla 9.4**. Los aldehídos sustituidos con un grupo diferente al nitro, es porque al realizar el paso de la reducción ciclación, también este grupo nitro se vería reducido y ello interferiría con el rendimiento del compuesto objetivo a obtener.

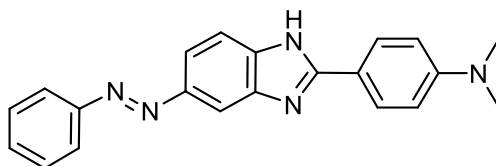
Tabla 9.4 Síntesis del 5(6)-fenilazo-2-aril-1*H*-benzimidazoles a temperatura ambiente mediante la Ruta B

Compuesto	Tiempo / Rendimiento (%)	IR-US (76 °C)
		Tiempo (min) / %
O	24 h / 54	10 / 91
P	24 h / 65	20 / 69
Q	24 h / 68	13 / 70

Observando estos resultados, donde se pusieron los resultados de menor rendimiento para la obtención del 5(6)-1*H*-benzimidazol, bajo la técnica SIUI, y se comparan con los resultados obtenidos empleando nitrosobenceno y a temperatura ambiente, se observa que no hay una mejora, sino todo lo contrario se aumenta el tiempo de reacción y se disminuye el rendimiento, lo que indica que la técnica en la síntesis de benzimidazoles objetivo es mejor por la vía de la S_NAr y luego la reducción y posterior ciclación para la formación de dichos derivados benzimidazólicos.

9.2 Datos espectroscópicos de los benzimidazoles obtenidos

Por tratarse de series homologas de compuestos, en todos los casos solo se analizará a continuación la espectroscopía del compuesto (**P**)



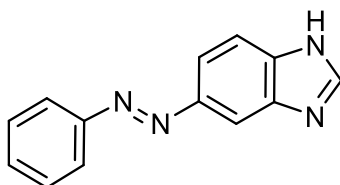
***E*-2-(4-*N,N*-Dimetilaminofenil)-5(6)-fenilazo-1*H*-benzimidazol compuesto (**P**)**

En el espectro de IR aparece una señal en 3469 cm⁻¹ la cual es indicativo del enlace N-H del grupo imidazolico, las bandas que aparecen en 3060, 2918, 2850 y 2810 son las correspondientes a los CH aromáticos y metilos del grupo dimetilamino, en 1607 aparecen las bandas del enlace C=N mientras que en 1428 cm⁻¹ aparecen la banda de los enlaces C=C y en 811 el sobretono N-H.

En lo que respecta al espectro de masas por la técnica DART de alta resolución para la fórmula molecular mínima $C_{21}H_{20}N_5$ se tiene una masa calculada de 342.17187 g/mol mientras que la relación m/z encontrada 342.17186 g/mol.

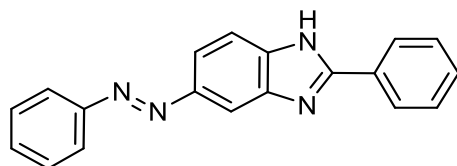
En cuanto RMN 1H se tiene que un desplazamiento de 2.99 ppm hay una integral que integra a dos protones a los grupos metilos, mientras que aparece un doble centrado en 6.65 ppm el cual integra para dos protones y tiene una $J = 6.0$ Hz; aparece un multiplete entre 6.82 y 6.91 ppm el cual integra para cuatro protones; más adelante aparece un multiplete en intervalo de 7.17-7.23 ppm el cual integra para dos protones, posteriormente aparece un doblete centrado en 7.39 ppm que integra para un protón el cual tiene una $J = 9.0$ Hz, mientras que en 7.63 ppm aparece un doblete el cual integra para dos protones y tiene una $J = 9.0$ Hz, en 7.67 aparece un singulete que integra para un protón y finalmente en 10.98 ppm aparece el protón intercambiable N-H perteneciente al grupo imidazólico.

En cuanto a RMN ^{13}C en 63.4 ppm aparece una señal correspondiente a los metilos presentes en la molécula, en 117.6 ppm aparece el carbono cuaternario del grupo dimetilaminofenil que está unido a la posición dos del anillo benzimidazólico, mientras que en 135.7 y 144.5 ppm aparecen los carbonos cuaternarios cabeza de puente que enlazan al anillo de benceno con el imidazol, más adelante en 145.3 aparece el carbono cuaternario que enlaza al grupo fenilazo al anillo del benzimidazol, más adelante en 152.6 es el carbono cuaternario del grupo fenilo unido al nitrógeno del grupo azo, en 153.7 ppm se encuentra el carbono cuaternario del anillo benzimidazólico el cual se une por la posición dos al grupo fenildimetilamino, y finalmente en 154.2 ppm está en carbono cuaternario unido al grupo dimetilamino

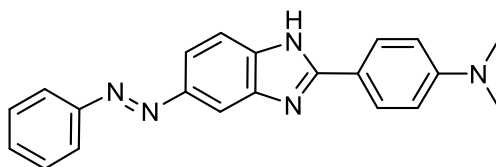


E-5(6)-Fenilazo-1H-benzimidazol (N); Polvo violeta Rendimiento: 47%; p.f. 245-248°C; IR (ATR): ν_{max} en cm^{-1} : 3404, 3281 (NH), 3165 (CH's), 1687, 1635 (CN), 1544, 1406 (N=N), 1482

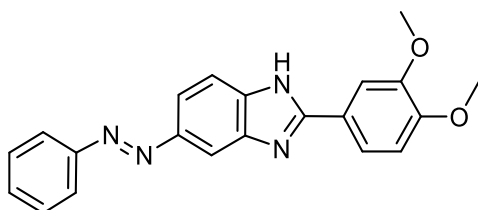
(C=C). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ : 6.89 (s, 1H), 7.07 (s, 3H), 7.23 (s, 4H), 8.03 (s, 1H), 10.96 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ : 113.23, 115.4, 117.9, 112.5, 125.4, 129.5, 129.9, 132.6, 139.2, 142.3, 142.9 ppm. EM-AR-DART m/z $[\text{M} + 1]^+$: Calculado para $+\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4$: 223.09837, encontrado: 223.09695.



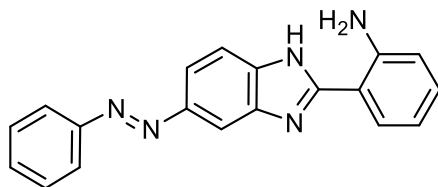
E-2-Fenil 5(6)-fenilazo-1H-benzimidazol (O): Polvo violeta; Rendimiento: 52%; p.f. 160-162 °C; IR (ATR): ν_{max} en cm^{-1} : 3335 (NH), 3198, 3062 (CH's), 1639, 1629 (CN), 1495 (N=N), 1400 (C=C). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ : 7.60-7.97 (m, 13H), 9.79 (1H, NH) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ : 109.7, 112.6, 114.5, 115.3, 125.4, 127.4, 128.3, 128.5, 129.8, 134.2, 138.5, 142.9, 146.5, 153.8, 154.4 ppm EM-AR-DART m/z $[\text{M} + 1]^+$: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4$: 299.12967, encontrado: 299.12970.



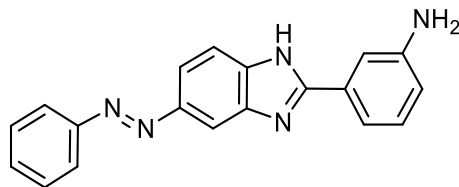
E-2-(4-N,N-Dimetilaminofenil)-5(6)-fenilazo-1H-benzimidazol (P): Polvo violeta; Rendimiento: 58%; p.f. 242-244 °C; IR (ATR): ν_{max} en cm^{-1} : 3469 (NH), 3060 (CH's), 2918, 2850 (CH₃'s), 1607 (CN), 1453, 1428 (N=N). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ : 2.99 (s, 6H, 2(CH₃)), 6.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.87 (q, $J = 6.0$ Hz, 4H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H) 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ : 63.4, 104.0, 112.3, 114.1, 117.6, 122.3, 125.5, 127.9, 128.0, 129.7, 135.7, 144.5, 145.3, 151.6, 153.7, 154.2 ppm. EM-AR-DART m/z $[\text{M} + 1]^+$: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5$: 342.17187, encontrado: 342.17186.



E-2-(3,4-Dimetoxifenil)-5(6)-fenilazo-1H-benzimidazol (Q): Polvo violeta; Rendimiento: 64%; p.f. 232-235 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3447, 3337 (NH), 3228, 3201 (CH's), 2889 (CH₃), 1638 (CN), 1492, 1480 (N=N), 1386 (C=C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 3.62 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, CH₃), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.10-7.34 (m, 6H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz), 12.15 ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 55.8, 56.1, 110.1, 111.9, 112.2, 116.7, 122.3, 122.9, 124.5, 129.5, 131.6, 140.75, 140.78, 145.1, 149.5, 150.2, 152.1, 152.2 ppm. EM-AR-DART m/z [M + 1]⁺: Calculado para C₂₁H₁₉N₄O₂: 359.14298, encontrado: 359.14284.

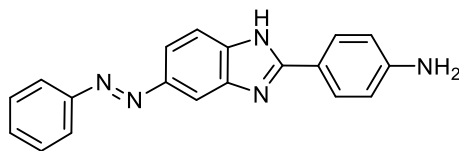


E-2-(2-Aminofenil)-5(6)-fenilazo-1H-benzimidazol (R): Polvo violeta; Rendimiento: 67%; p.f. 222-224 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3458, 3328 (NH), 3186 (CH's), 1635 (CN), 1510, 1455 (N=N), 1340 (C=C) ppm. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 5.39 (s, 2H, NH₂), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.58-7.21 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.78-7.84 (m, 4H), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz and $J = 1.2$ Hz, 2H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 108.0, 112.0, 114.1, 114.2, 114.3, 119.1, 122.0, 123.0, 126.3, 128.4, 128.7, 130.1, 142.7, 143.5, 144.3, 154.2, 156.3 ppm. EM-AR-DART m/z [M + 1]⁺: Calculado para C₁₉H₁₆N₅: 314.13275, encontrado: 314.13197.

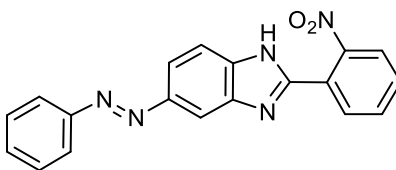


E-2-(3-Aminofenil)-5(6)-fenilazo-1H-benzimidazol (S): Polvo violeta; Rendimiento: 61%; p.f. 255-257 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3428, 3338 (NH), 2918, 2845 (CH's), 1630 (CN), 1505, 1494 (N=N), 1381 (C=C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 4.81 (s, 2H, NH₂), 6.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.48-7.62 (m, 6H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 108.0, 114.2, 114.4, 114.6, 115.2, 116.3, 126.4, 126.9, 130.0, 130.5, 131.6, 137.5,

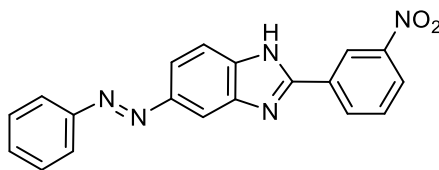
138.2, 144.0, 148.5, 149.5, 150.2 ppm. EM-AR-DART m/z $[M + 1]^+$: Calculado para $C_{19}H_{16}N_5$: 314.13275, encontrado: 314.13205.



E-2-(4-Aminofenil)-5(6)-fenilazo-1H-benzimidazol (T): Polvo violeta; Rendimiento: 60%; p.f. 260-263 °C; IR (ATR): ν_{max} en cm^{-1} : 3350, 3221 (NH), 2900 (CH's), 1606 (CN), 1505, 1478 (N=N), 1368 (C=C). 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6/TMS + CDCl_3/TMS$) δ : 4.15 (s, 2H, NH_2), 6.50-6.56 (m, 2H), 6.92-7.19 (m, 4H), 7.83-8.24 (m, 6H) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, $DMSO-d_6/TMS + CDCl_3/TMS$) δ : 111.7, 115.3, 115.6, 119.9, 120.5, 122.6, 127.3, 129.6, 130.1, 137.9, 141.8, 144.6, 147.5, 151.9, 152.3, 154.2 ppm. EM-AR-DART m/z $[M + 1]^+$: Calculado para $C_{19}H_{16}N_5$: 314.13275, encontrado: 314.13189.

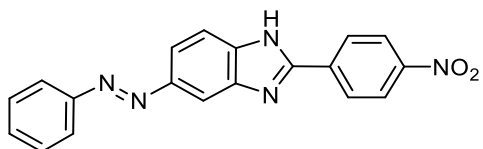


E-5(6)-Fenilazo-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol (U): Polvo violeta oscuro; Rendimiento: 60%; p.f. 260-262 °C; IR (ATR): ν_{max} en cm^{-1} : 3457, 3333 (NH), 3176, 3060 (CH's), 1626 (CN), 1567, 1343 (NO_2), 1519, 1497 (N=N), 1457 (C=C). 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6/TMS + CDCl_3/TMS$) δ : 7.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.15-7.29 (m, 5H), 7.37-7.53 (m, H), 12.17 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, $DMSO-d_6/TMS + CDCl_3/TMS$) δ : 112.0, 113.2, 113.8, 119.0, 119.2, 123.8, 126.8, 127.5, 28.7, 128.8, 130.0, 132.0, 134.4, 139.9, 142.0, 145.2, 148.0, 149.0, 151.1 ppm. EM-AR-DART m/z $[M + 1]^+$: Calculado para $C_{19}H_{14}N_5O_2$, 344.10692; encontrado: 344.10612.



E-5(6)-Fenilazo-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol (V): Polvo violeta oscuro; Rendimiento: 67%; p.f. 245-248 °C; IR (ATR): ν_{max} en cm^{-1} : 3455, 3331, (NH) 3135, 3056, 3093 (CH's) 1626

(CN) 1567, 1443 (NO₂) 1508, 1456 (N=N) 1567 (C=C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS + CDCl₃/TMS) δ: 6.50-6.60 (m, 4H), 6.92-7.19 (m, 5H), 8.04-8.15 (m, 3H), 10.41 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS + CDCl₃/TMS) δ: 101.9, 103.6, 108.3, 108.4, 110.4, 111.0, 129.5, 129.7, 130.2, 139.2, 149.6, 150.1, 159.9, 160.0, 161.2 ppm. EM-AR-DART *m/z* [M + 1]⁺: Calculado para C₁₉H₁₄N₅O₂, 344.10692; encontrado: 344.10603.



E-5(6)-Fenilazo-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol (W): Polvo violeta oscuro; Rendimiento: 60%; p.f. 242-244 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3465, 3343 (NH), 3140, 3021 (CH's), 1629 (CN), 1565, 1385 (NO₂), 1508, 1457 (N=N), 1565 (C=C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS + CDCl₃/TMS) δ: 7.13 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 4H), 7.80 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 8.50 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS + CDCl₃/TMS) δ: 120.6, 122.6, 124.6, 127.4, 129.6, 130.1, 131.0, 139.6, 140.2, 140.9, 141.8, 145.6, 147.1, 148.6, 152.3 ppm. EM-AR-DART *m/z* [M + 1]⁺: Calculado para C₁₉H₁₄N₅O₂, 344.10692; encontrado: 344.10614.

10.0 CONCLUSIONES

Se cumplió el objetivo de obtener y realizar la síntesis de derivados de benzimidazoles empleando fuentes alternas de energía, donde en todas se obtuvo los compuestos deseados, así como el acortar los tiempos de reacción en comparación del método convencional que es energía térmica, todo esto bajo el contexto de la Química Verde.

Se obtuvo los derivados del benzimidazol mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática, empleando fuentes alternas de energía como térmica, M.O., IR, US y la combinación de IR-US, en donde se observó que los mejores resultados se dieron con MO.

Se logró comparar y observar las diferencias en selectividad, tiempos y rendimientos de reacción. En la síntesis de benzimidazoles, los rendimientos obtenidos muestran dependencia al tiempo de exposición, aunque se observó un patrón general acerca de la influencia de las fuentes de energía y los efectos electrónicos de los reactivos de cómo afectan en el rendimiento global y la velocidad de reacción en la síntesis de benzimidazoles

Los productos se caracterizaron mediante las técnicas de espectrofotometría de Absorción Infrarroja, espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C y Espectrometría de Masas.

11.0 PROSPECTIVAS

- Buscar una mejor adaptación, acoplamiento y ajuste del equipo de IR/US para mejorar su uso, y se pueda irradiar por más tiempo a las reacciones, ya que, con el equipo actual, solo se puede irradiar por dos o tres minutos, por lo que con ello se estaría innovando un nuevo equipo para extender a otro tipo de reacciones y no solo a benzimidazoles.
- Evaluar en un futuro si los productos obtenidos presentan actividad biológica contra microorganismos, así como en otras áreas como cáncer, antiinflamatorios, entre otros, o si éstos sirven como intermediarios para la obtención de nuevos derivados que contengan actividad biológica.

12.0 ANEXOS

Como resultado del proyecto de Benzimidazoles, se generaron las siguientes publicaciones y asistencias a congresos, que a continuación se desglosan.

Received: 8 January 2019 | Revised: 1 October 2019 | Accepted: 14 October 2019
DOI: 10.1002/jhet.3801



ARTICLE

WILEY

Reevaluating the synthesis of 2,5-disubstituted-1*H*-benzimidazole derivatives by different green activation techniques and their biological activity as antifungal and antimicrobial inhibitor

José-Guillermo Penieres-Carrillo¹ | Hulme Ríos-Guerra¹ | Javier Pérez-Flores² |
Braulio Rodríguez-Molina² | Ángeles Torres-Reyes¹ | Francisco Barrera-Téllez¹ |
Jessica González-Carrillo¹ | Lessly Moreno-González¹ |
Alejandro Martínez-Zaldívar¹ | Juan-Jesús Nolasco-Fidencio¹ |
Audifás-Salvador Matus-Meza³ | Ricardo-Alfredo Luna-Mora¹

¹Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Departamento de Ciencias Químicas, Sección de Química Orgánica, UNAM, Mexico City, Mexico

²Instituto de Química, UNAM, Ciudad Universitaria, Mexico City, Mexico

³Facultad de Química, Departamento de Farmacia, UNAM, Ciudad Universitaria, Mexico City, Mexico

Correspondence

Ricardo-Alfredo Luna-Mora, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Departamento de Ciencias Químicas, Sección de Química Orgánica, UNAM, Avenida 1° Mayo s/n, Sta. Ma. Gpe. Las Torres Cuautitlán Izcalli, C.P. 54740, Estado de México, Mexico City, Mexico. Email: paulricardo1@yahoo.com.mx

Funding information

DGAPA-UNAM PAPIME, Grant/Award Numbers: PE209518, PE209518; DGAPA-UNAM PAPIIT IN218515, Grant/Award Number: FES Cuautitlán-UNAM PIAP11618; CONACYT, Grant/Award Number: 32841; FES Cuautitlán-UNAM, Grant/Award Number: PIAP11618; DGAPA-UNAM, Grant/Award Number: PAPIIT IN218515

Abstract


A comparative study concerned with the preparation of diversely substituted-1*H*-benzimidazole under different green activation techniques and conventional methods is reported. Data are collected for infrared, ultrasound, microwave, and simultaneous irradiation with US and IR sources, as this last strategy shows an important improvement. Further, the small library of potentially bioactive benzimidazole 17-76 synthesized was screened as an antifungal and antimicrobial agent. Strong activity against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* was observed. Remarkably, 2-(4-aminophenyl)-5-phenylamino-1*H*-benzimidazole 63 resulted better than that of reference drugs miconazole with a zone of inhibition up to 42 mm. Likewise, 2-(2-aminophenyl)-1*H*-benzimidazole 21 showed substantial antimicrobial activity against MRSA strain. When assayed by the microdilution method, this azaheterocyclic compound presented a minimum inhibitory concentration (MIC) $\geq 16.4 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ and a bacterial percentage reduction of 96%.

1 | INTRODUCTION

Benzimidazole motif belongs to a unique class of privileged scaffold that forms an integral part of many

drugs and candidate drugs that exhibit a wide range of pharmacological profile, such as anticancer,^[1] antimicrobial,^[2] antiviral,^[3] and antifungal.^[4] In this regard, the benzo-fused 1,3-diazole skeleton has been

Assessment of amination reactions via nucleophilic aromatic substitution using conventional and eco-friendly energies

Ricardo A. Luna-Mora^a, Ángeles Torres-Reyes^a, Oscar A. González-Cruz^a, Fernando Ortega-Jiménez^a, Hulme Ríos-Guerra^a, Jessica V. González-Carrillo^a, Francisco Barrera-Téllez^a, Javier Perez-Flores^b and José G. Penieres-Carrillo ^a

^aSección Química Orgánica, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, México; ^bInstituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México, México

ABSTRACT

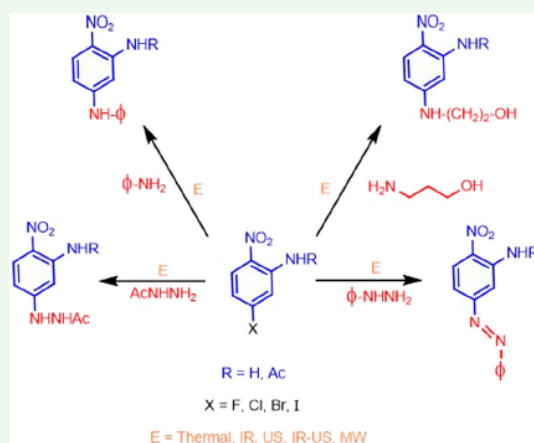
The efficiency of conventional heating energy source compared with Infrared (IR), Ultrasound (US), Microwave and the simultaneous combination US–IR eco-friendly approaches for preparation of new *N*-(5-*R*¹-amino-2-nitrophenyl)acetamides and 5-*R*¹-amino-2-nitroaniline by Nucleophilic Aromatic Substitution (S_NAr) via addition–elimination reactions on the halogens F, Cl, Br, I, employing amines as nucleophiles were explored. Moreover, phenyldiazenyl derivatives in good yields by an oxidative one-pot S_NAr -based amination reaction from an unusual oxidation of 2-phenylhydrazinyl derivatives in DMSO was prepared.

ARTICLE HISTORY

Received 16 March 2018
Accepted 8 August 2018

KEYWORDS

S_NAr reactions; amino (acetamido)-halo-nitro aromatic compounds; assessment; thermal energy; alternative energy sources



Introduction


In general, S_NAr reactions are chemical transformations in which an anionic or neutral nucleophile displaces a potential leaving group attached to an aromatic ring. The presence of electron withdrawing groups in *ortho* and/or *para* positions with respect to the leaving group provides the main driving force to achieve S_NAr , which reduce the electronic density of the aromatic ring, favoring the nucleophilic reaction.

Nitro-halo aromatic derivatives are valuable building blocks to assemble simple and complex molecular

structures of pharmaceutical and industrial importance, such as Vancomycin (1). Due to their high capacity for reactivity under a wide range of conditions, S_NAr reactions have found important applications in the preparation of various kinds of biologically relevant intermediates, including azaheterocycle compounds such as benzimidazoles (2) I, 1-(phenyldi-2-yl) guanidine derivatives (3) II, and macrocyclic compounds (1) III (Figure 1).

The S_NAr -based reactions not only as a new avenue of inquiry to synthesize strategic functionalized building

CONTACT José G. Penieres-Carrillo  penieres@unam.mx

 Supplemental data for this article can be accessed at <http://dx.doi.org/10.1080/17518253.2018.1510992>

© 2018 National Autonomous University of Mexico. Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Como extensión del trabajo a fuente alterna de calentamiento se llevó a cabo la síntesis de diindolilmetanos y dicho trabajo fue presentado en el **52° Congreso Mexicano de Química. Puerto Vallarta, Jalisco, México. Sociedad Química de México A. C. 26 al 29 de septiembre 2017**, se anexa constancia.



Del proyecto se desprendieron los trabajos de SNAr titulados:

“Preparación de 5-(sustituyente)amino-2-nitroanilinas(acetanilidas) por reacciones de SNAr por medio de diversas fuentes alternas de energía”.

“Síntesis de compuestos híbridos piridina-diindolilmetano a través de diferentes fuentes alternas de energía. (Mención honorífica)”.

51° Congreso Mexicano de Química. Pachuca, Hidalgo. México. Sociedad Química de México A. C. 28 de septiembre al 1 de octubre 2016

“Síntesis de benzimidazoles 2-sustituidos usando diferentes fuentes alternas de energía.

Síntesis de 5-nitro-1H-benzimidazoles y 5-amino-1H-benzimidazoles 2-sustituidos con el empleo de diferentes fuentes alternas de energía”.

“Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr) bajo el contexto de química verde empleando diferentes fuentes de energía”.



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.

“La química nos une”

otorga el presente

Reconocimiento

a

Jessica Viridiana González Carrillo, Linda Lessly Moreno González, Francisco Javier Barrera Téllez, María de los Ángeles Torres Reyes, José Guillermo Penieres Carrillo, Ricardo Alfredo Luna Mora

por su participación en el **Concurso Nacional de Carteles Estudiantiles (CNCE)**, presentando el trabajo titulado

Preparación de 5-N-(sustituyente)amino-2-nitroanilinas(acetanilidas) por reacciones de SNAr por medio de diversas fuentes alternas de energía. QSUS-E12-C

en el marco de las actividades del

52° Congreso Mexicano de Química

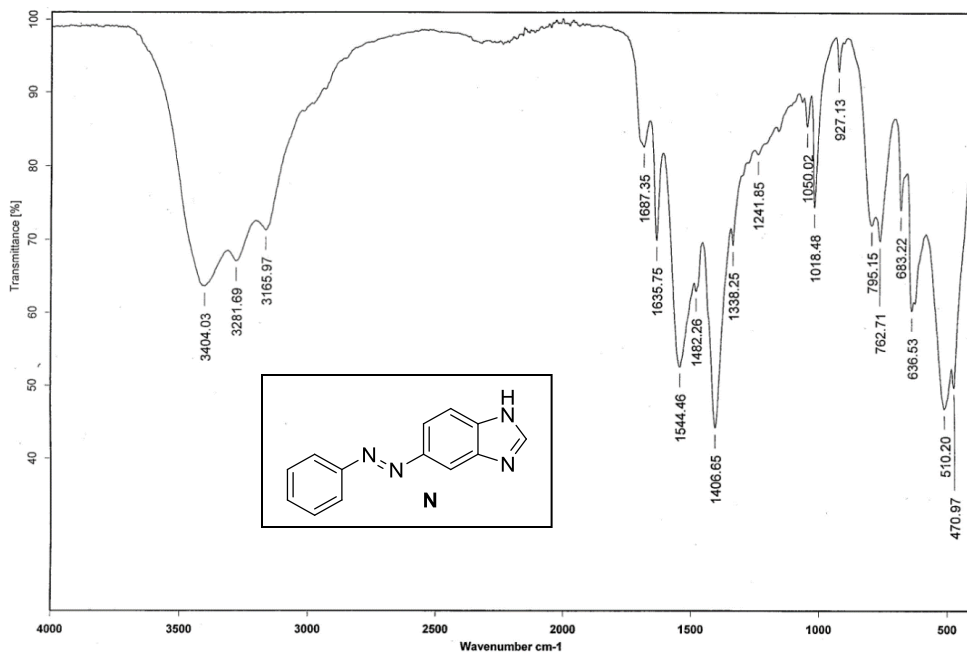
36° Congreso Nacional de Educación Química

Puerto Vallarta, Jalisco, México

26 al 29 de septiembre de 2017


Dra. María del Jesús Rosales Hoz
Presidenta de Congreso
Sociedad Química de México, A.C.


Dra. Ruth Padilla Muñoz
Presidenta Local de Congreso, 2017
CUCEI, UdeG

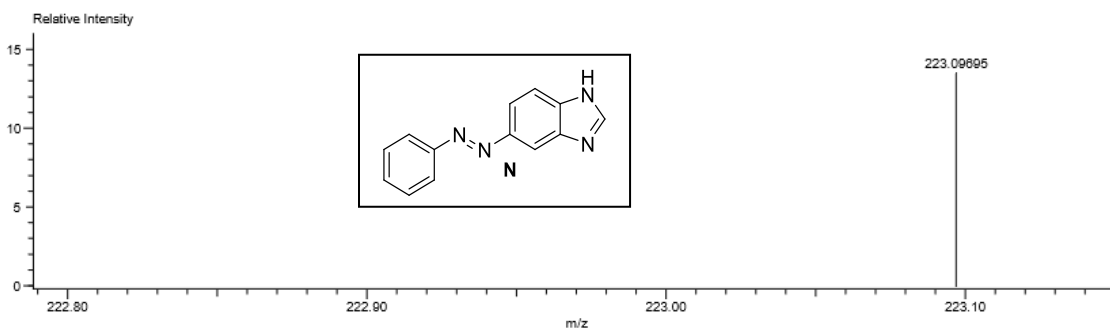


12.1 Espectro de infrarrojo, ATR, (N)

Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 100, ¹⁴N:2 .. 5

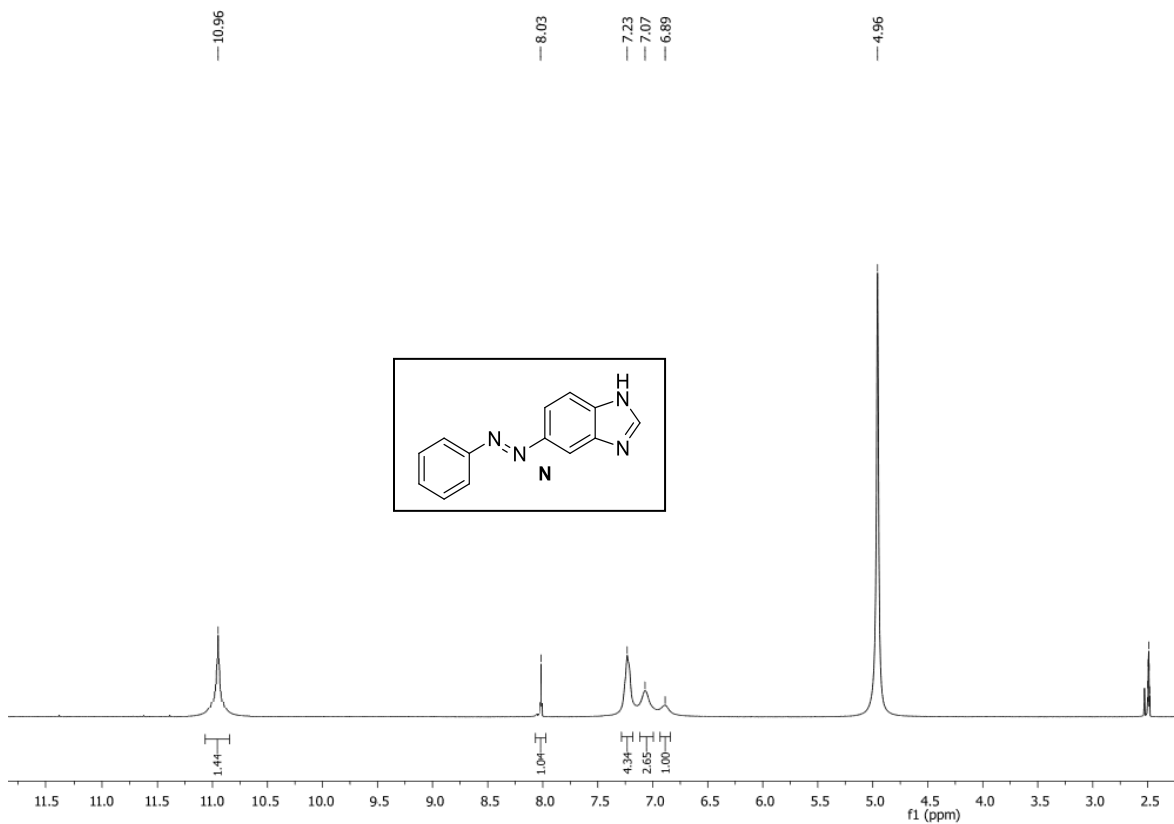
Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:Both)

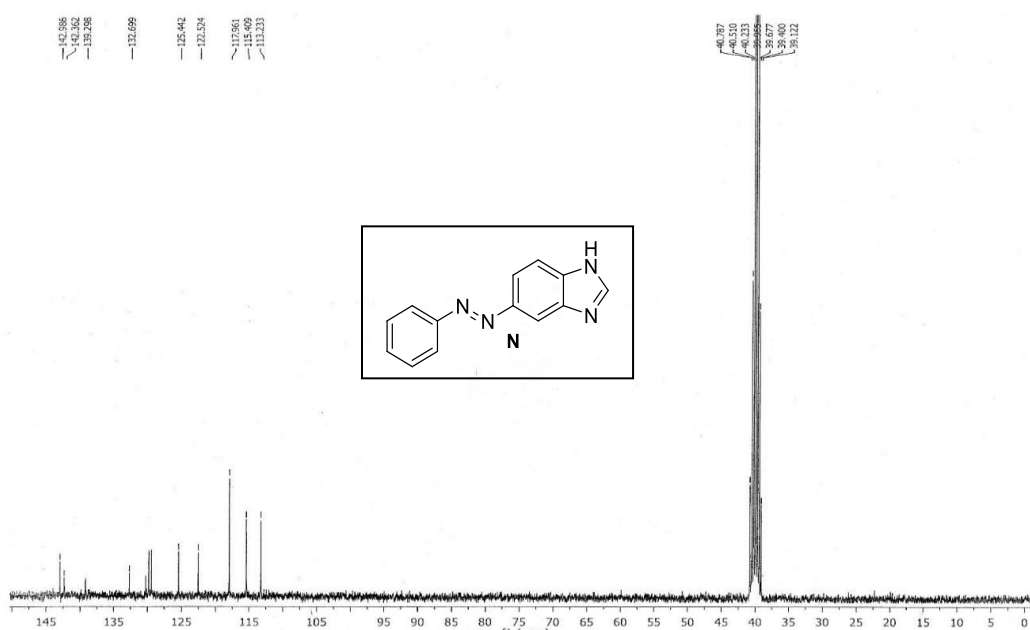


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
223.09695	3011.35	223.09837	-1.43	¹² C ₁₃ ¹ H ₁₁ ¹⁴ N ₄	10.5

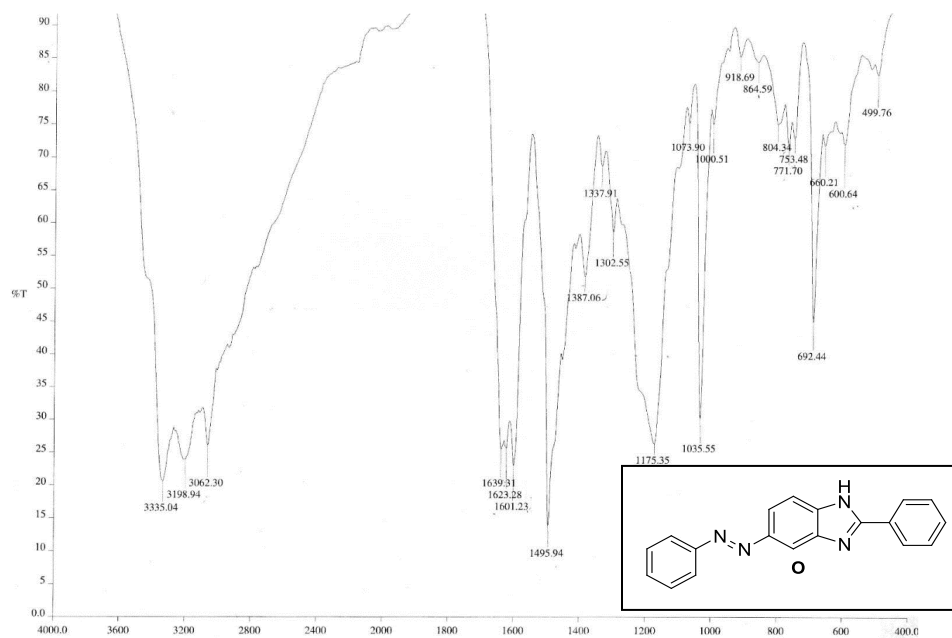
12.2 Espectro de masas, alta resolución, DART, (N)



12.3 Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$), (N)



12.4 Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$), (N)

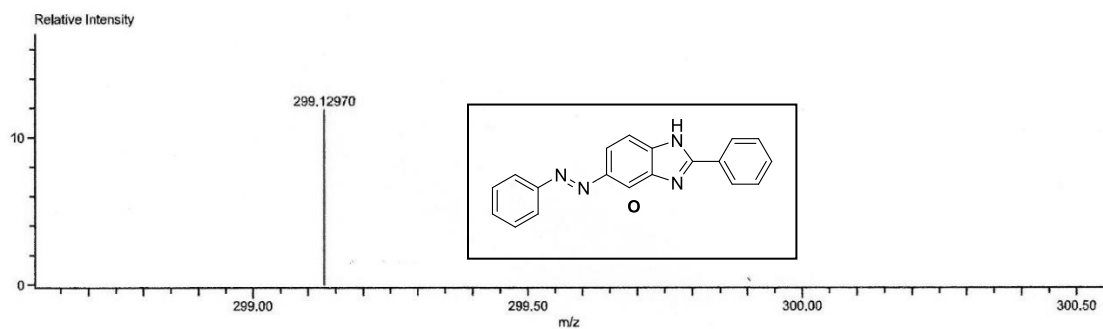


12.5 Espectro de infrarrojo, ATR, (O)

Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 21, ¹H:0 .. 50, ¹⁴N:0 .. 5

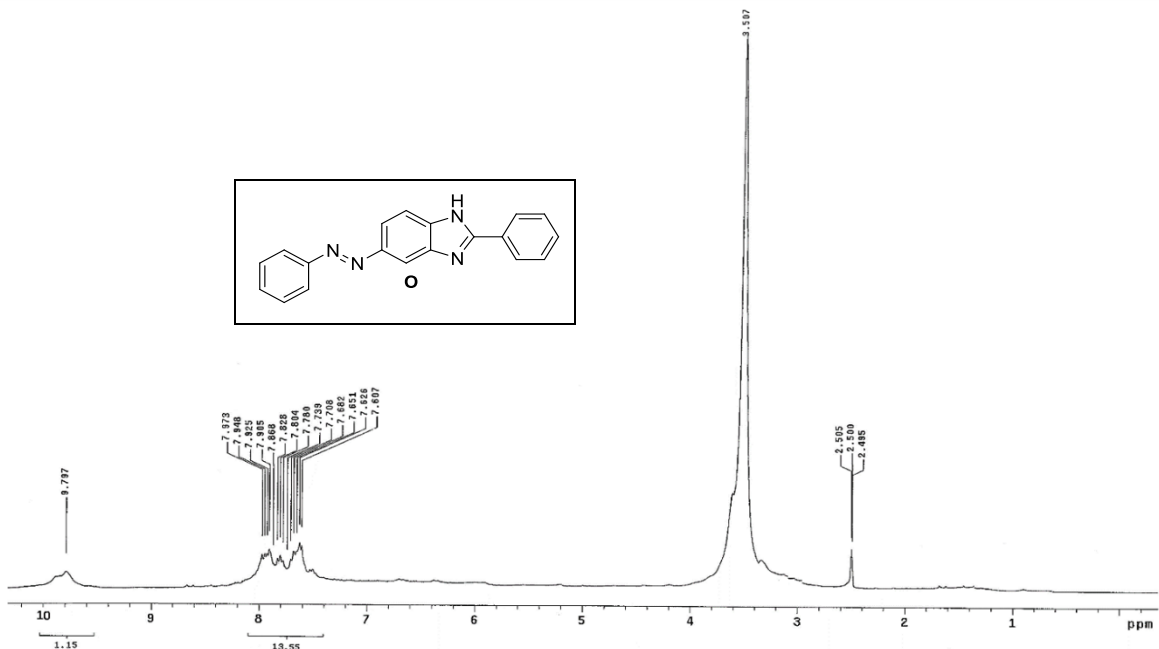
Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)

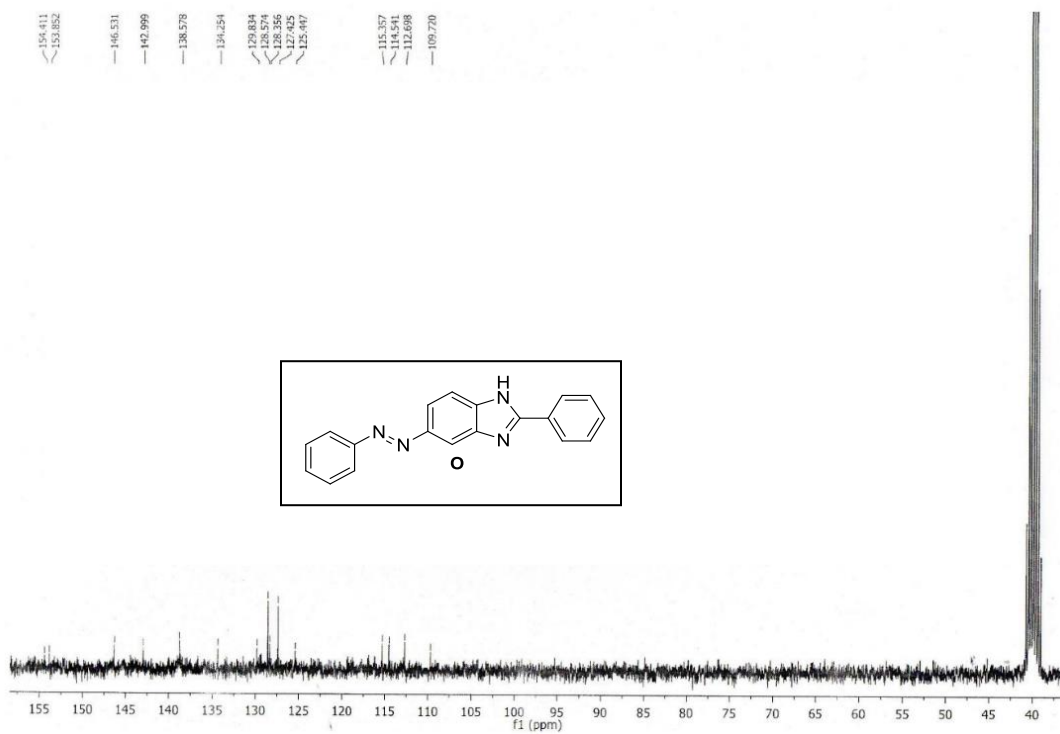


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
299.12970	49854.47	299.12967	0.03	0.10	¹² C ₁₉ ¹ H ₁₅ ¹⁴ N ₄	14.5

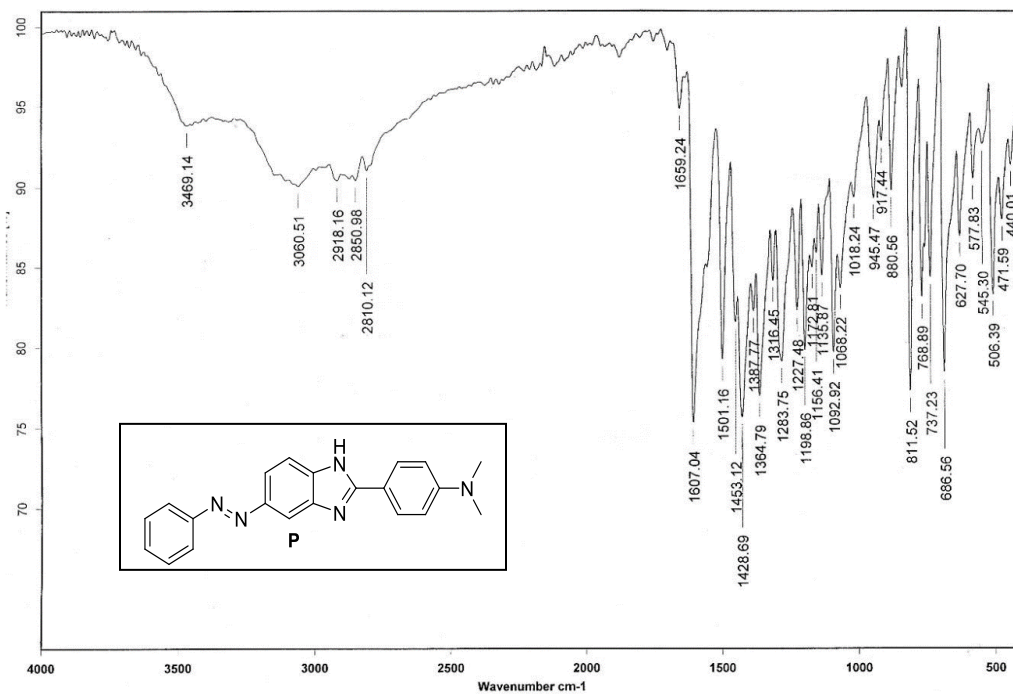
12.6 Espectro de masas, alta resolución, DART, (O)



12.7 Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$), (O)

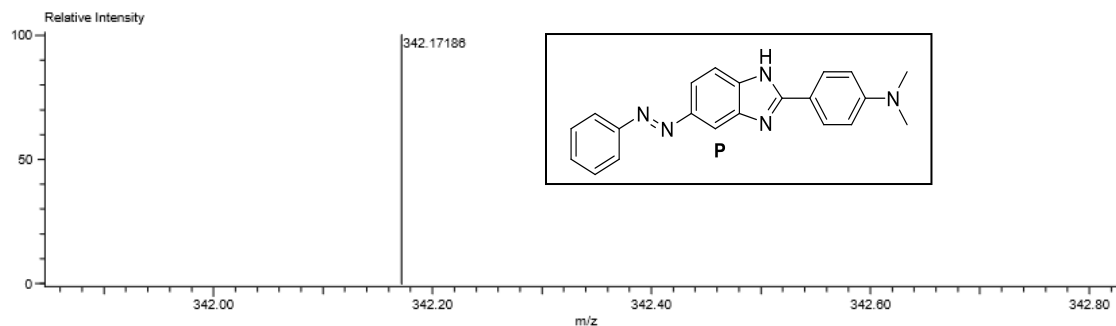


12.8 Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$), (O)



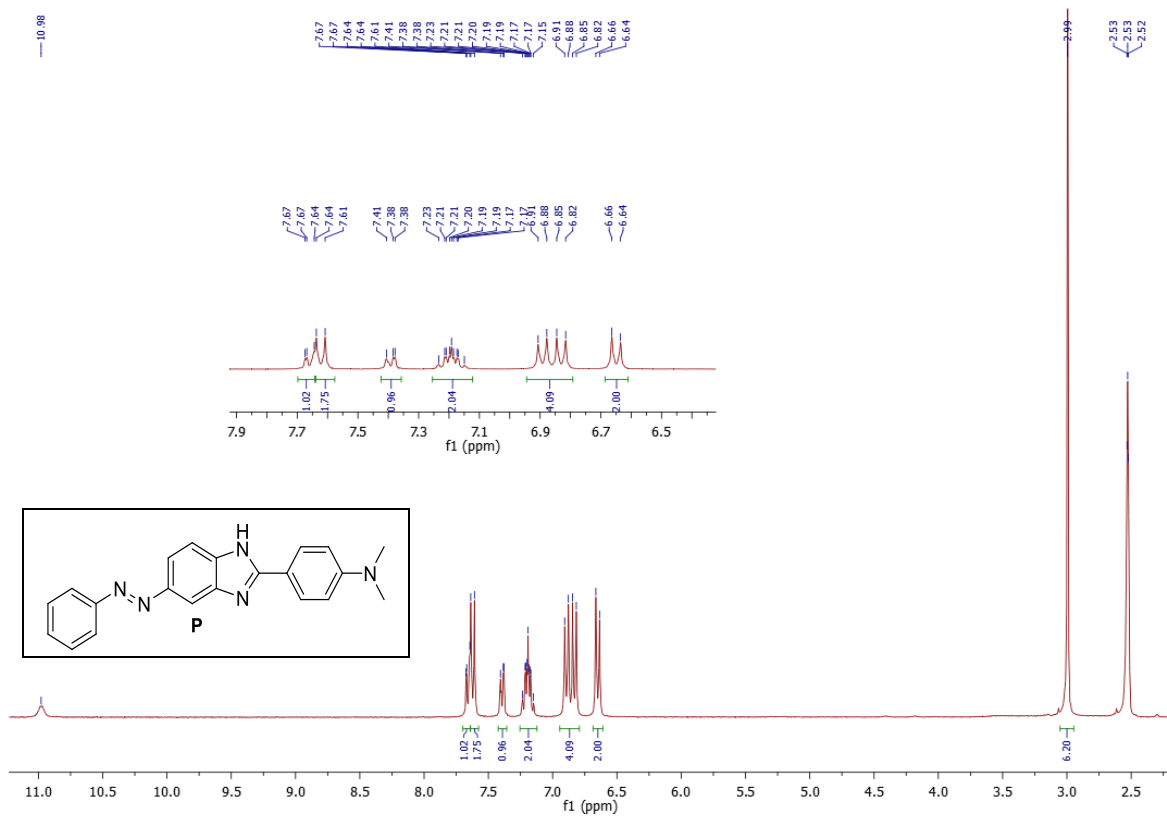
12.9 Espectro de infrarrojo, ATR, (P)

Charge number:1 Tolerance:10.00(mmu) Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)
 Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 100, ¹⁴N:3 .. 6

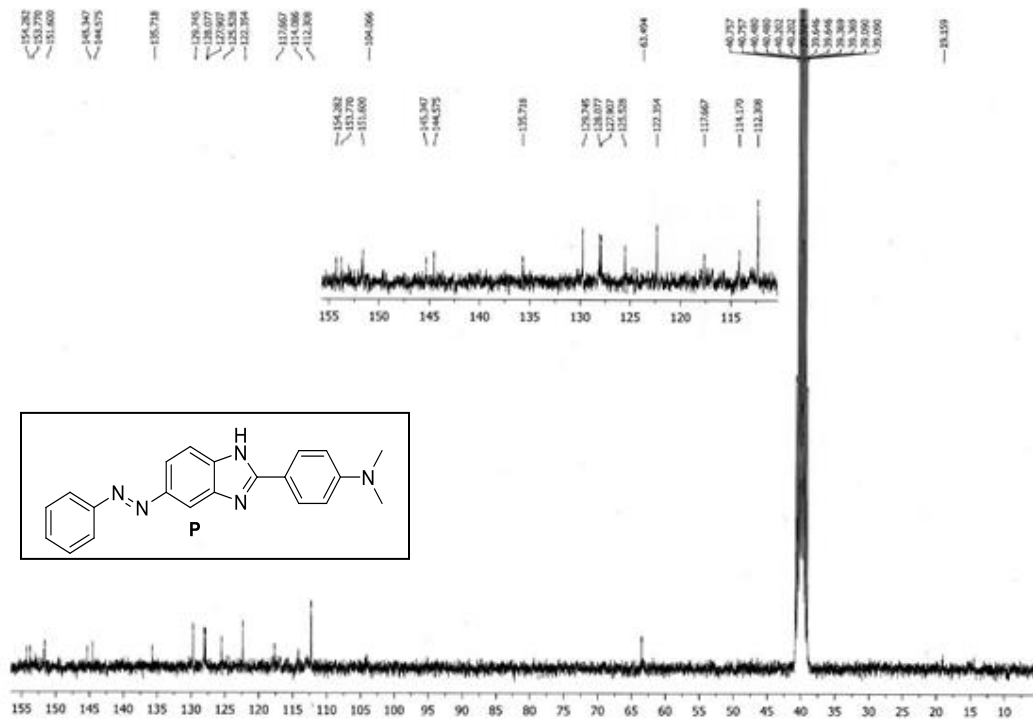


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
342.17186	224939.61	342.17187	-0.01	-0.03	¹² C ₂₁ ¹ H ₂₀ ¹⁴ N ₅	14.5

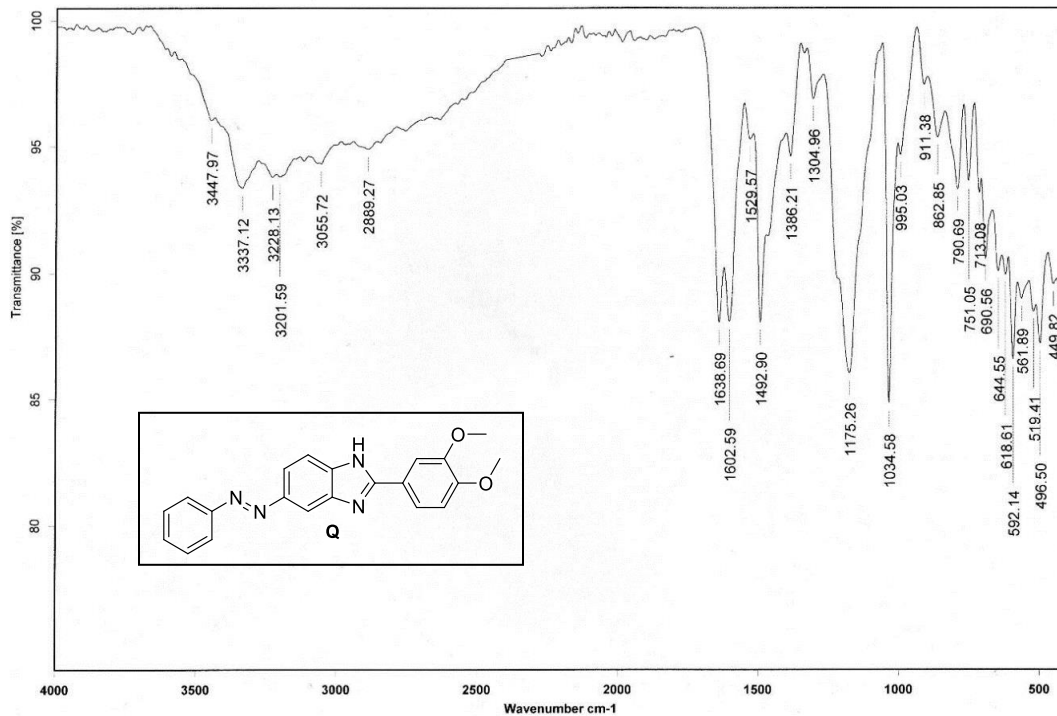
12.10 Espectro de masas, alta resolución, DART, (P)



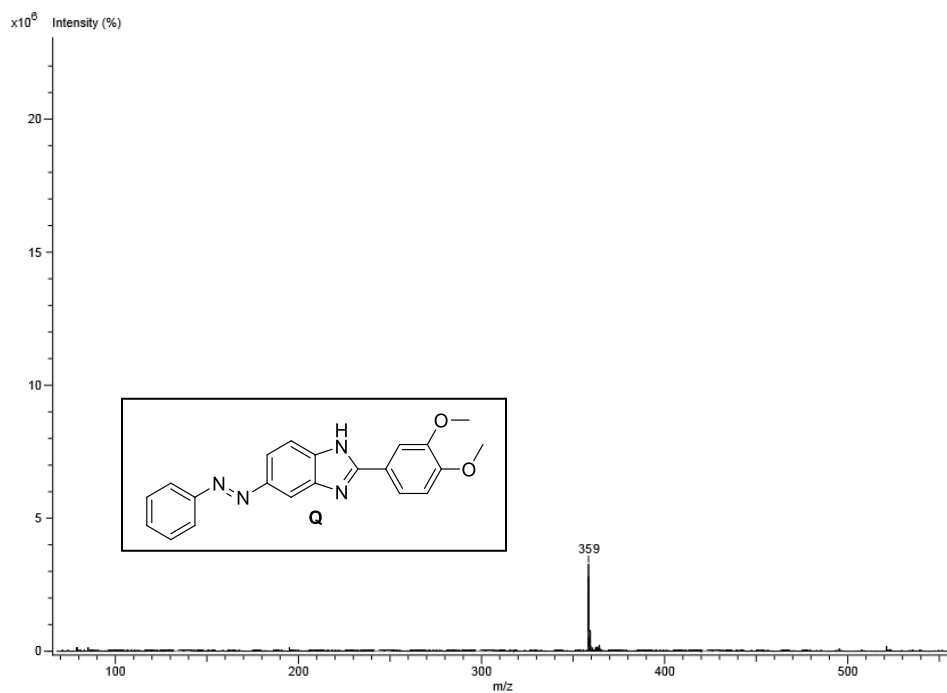
12.11 Espectro de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS), (P)



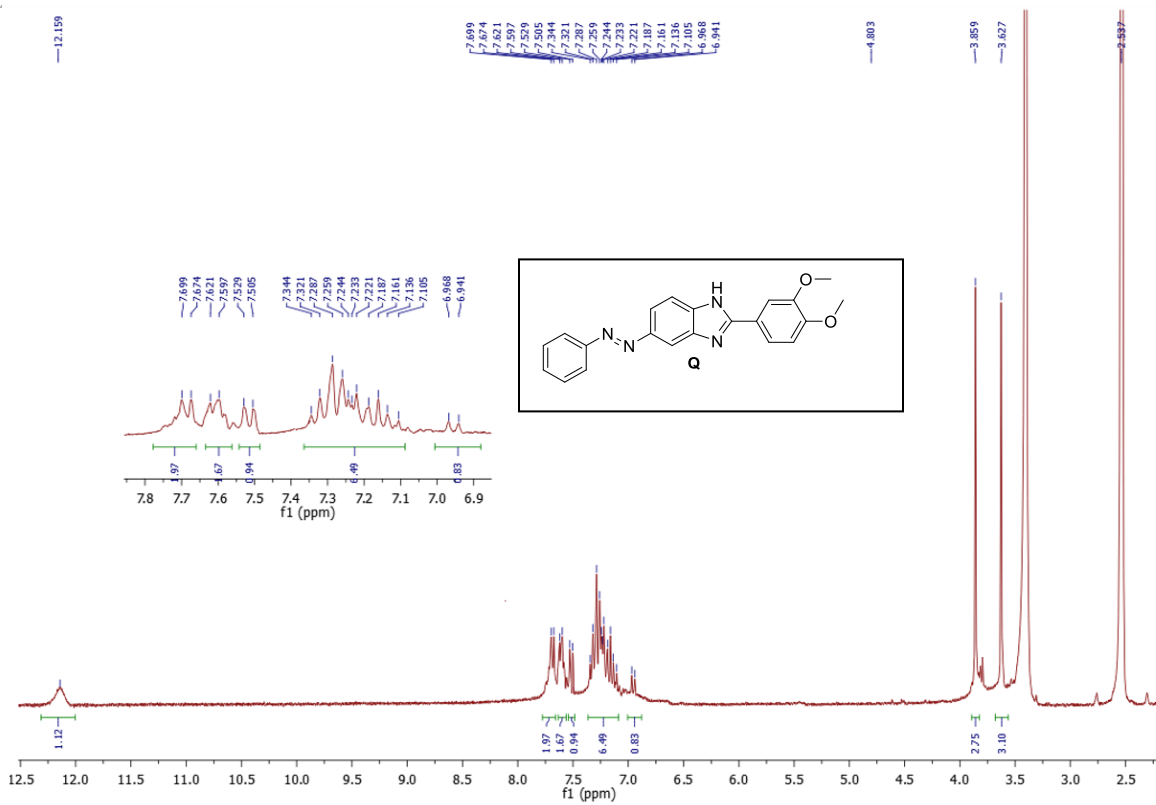
12.12 Espectro de ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS), (P)



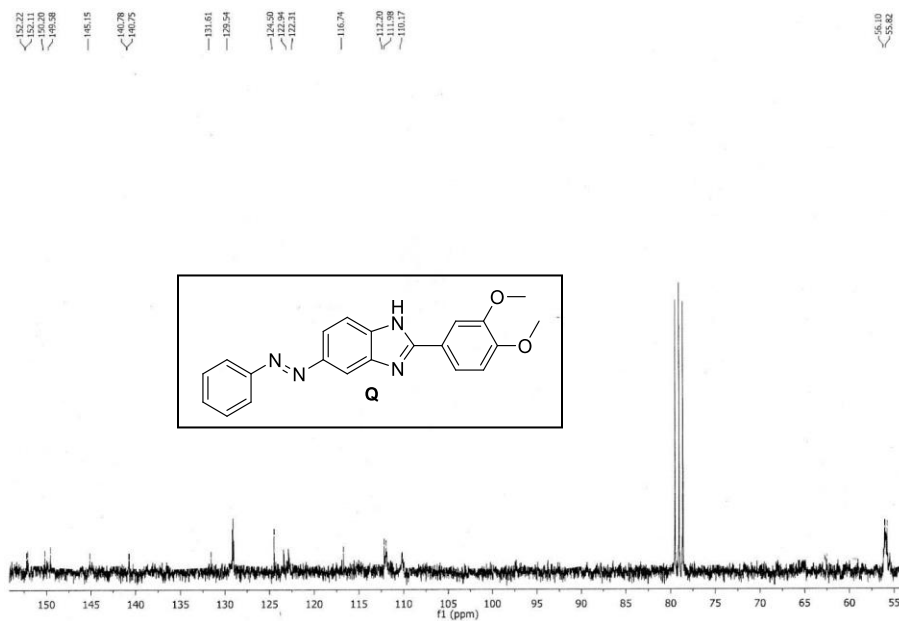
12.13 Espectro de infrarrojo, ATR, (Q)



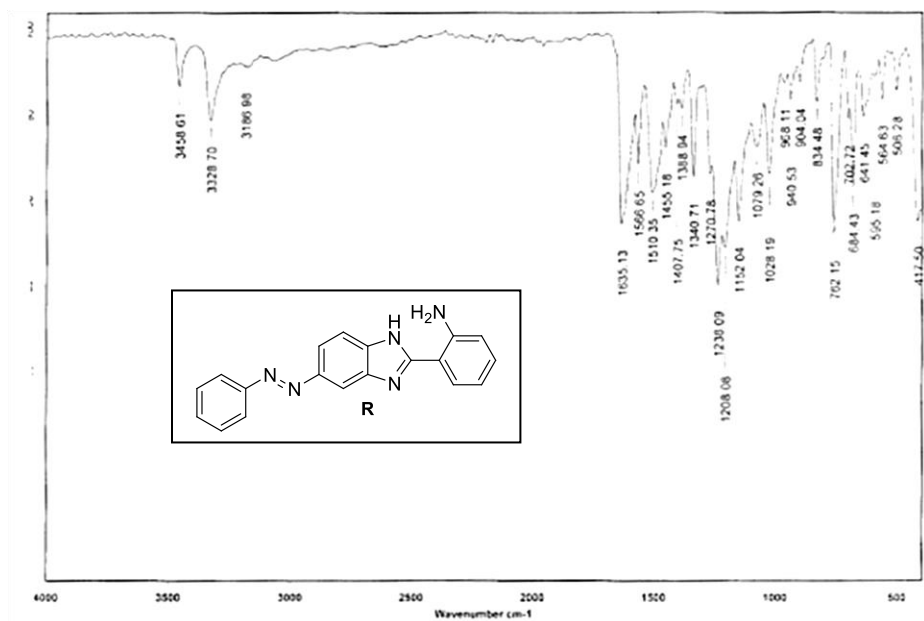
12.14 Espectro de masas, baja resolución, DART, (Q)



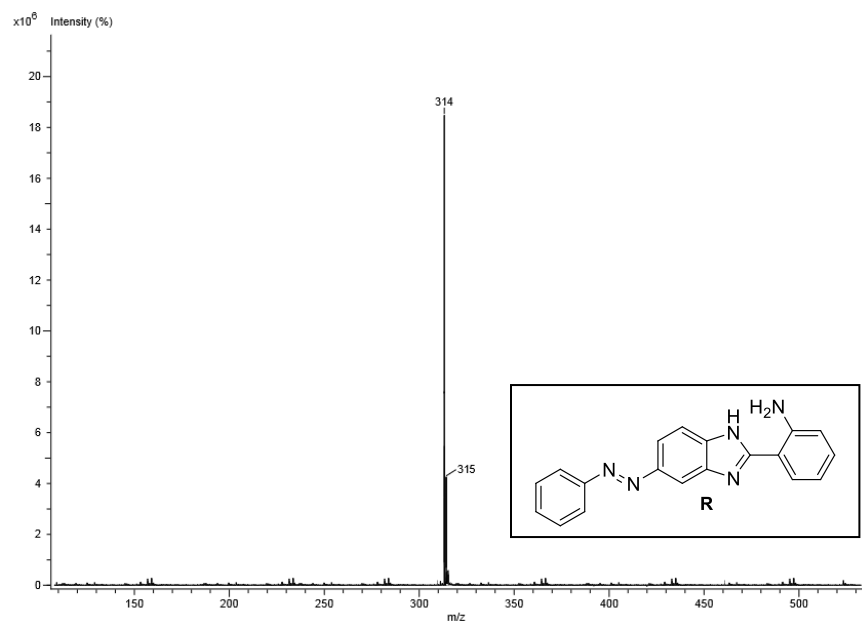
12.15 Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$), (Q)



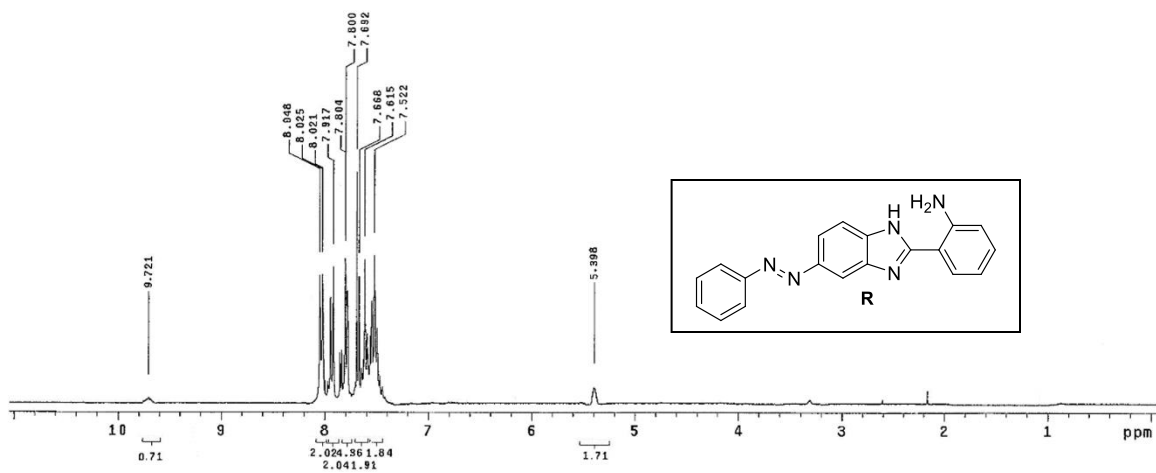
12.16 Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$), (Q)



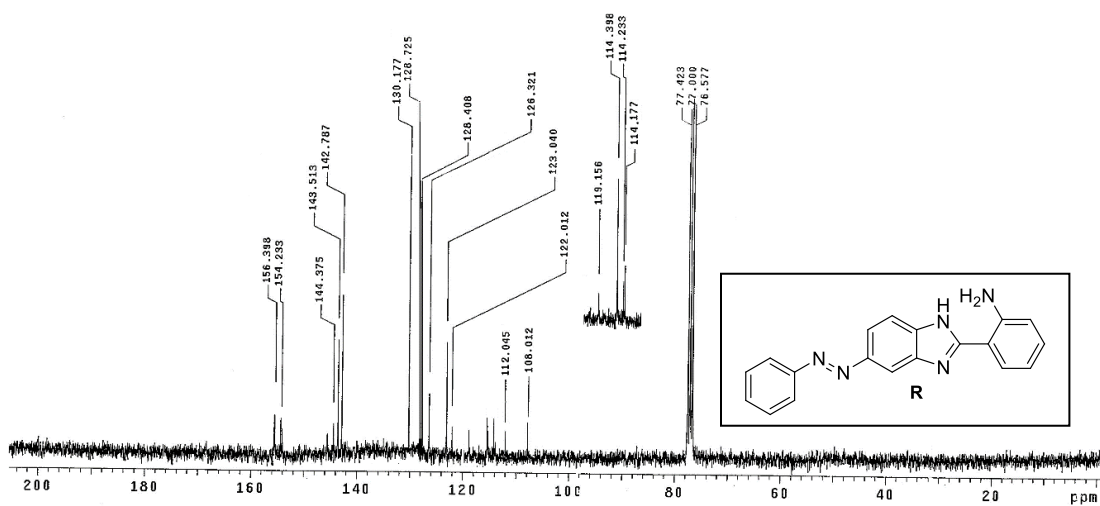
12.17 Espectro de infrarrojo, ATR, (R)



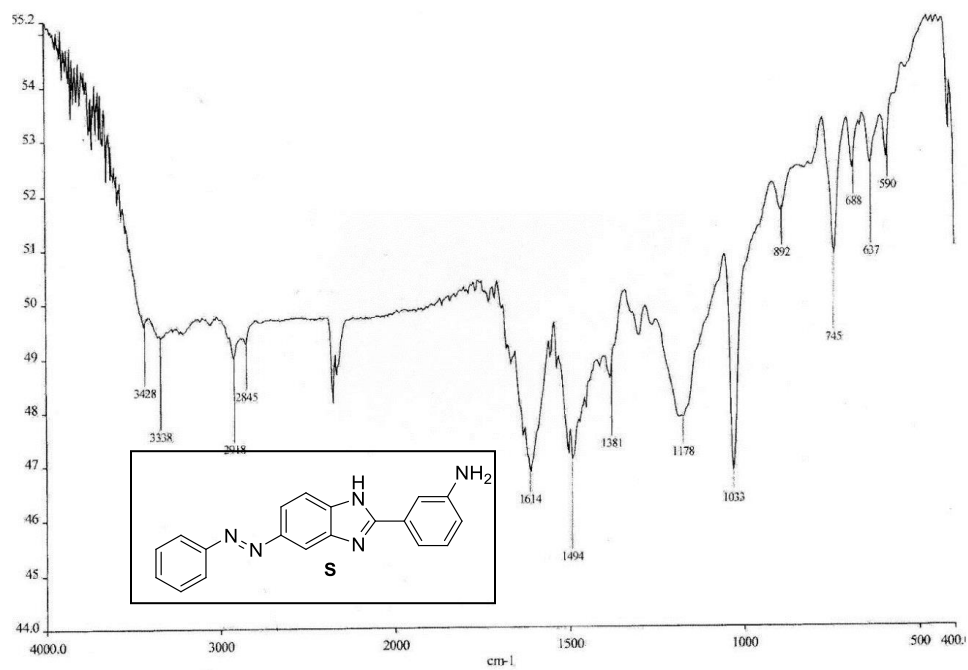
12.18 Espectro de masas, baja resolución, DART, (R)



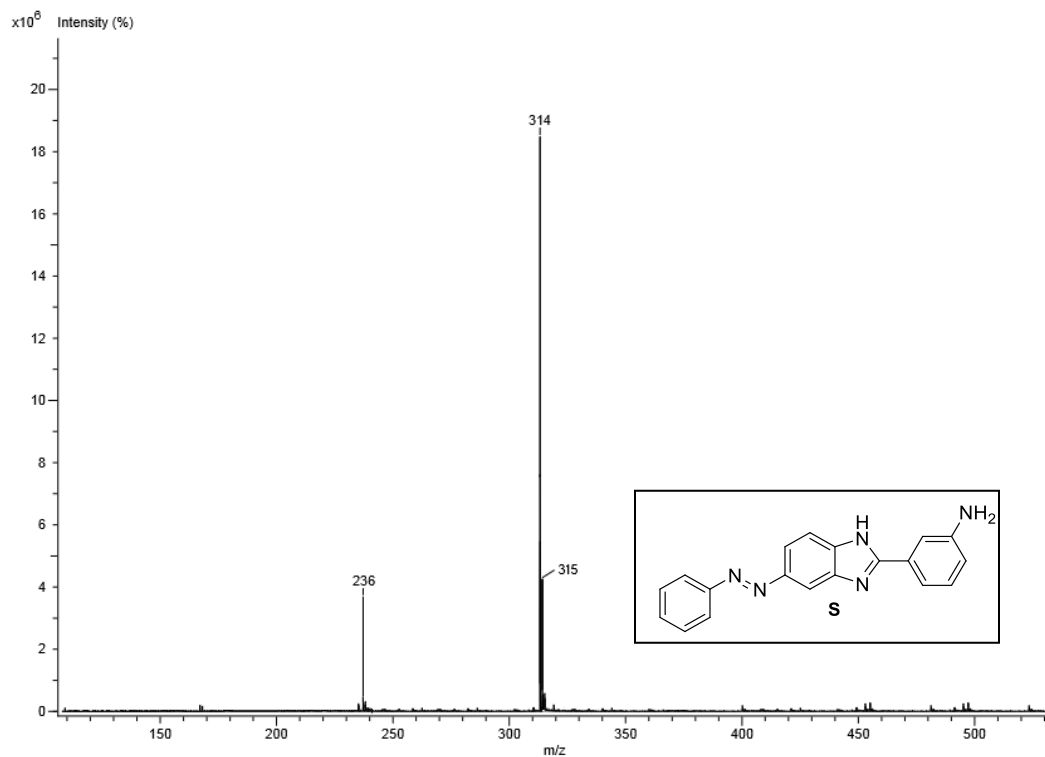
12.19 Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$), (**R**)



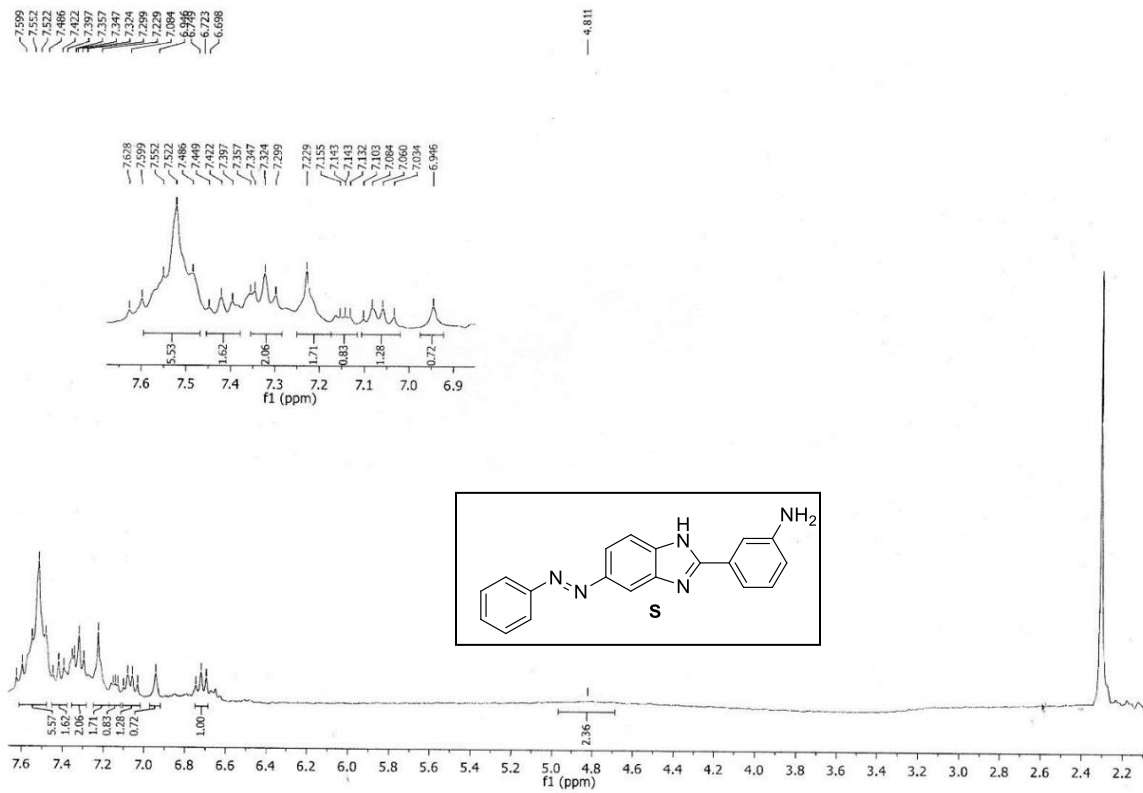
12.20 Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$), (**R**)



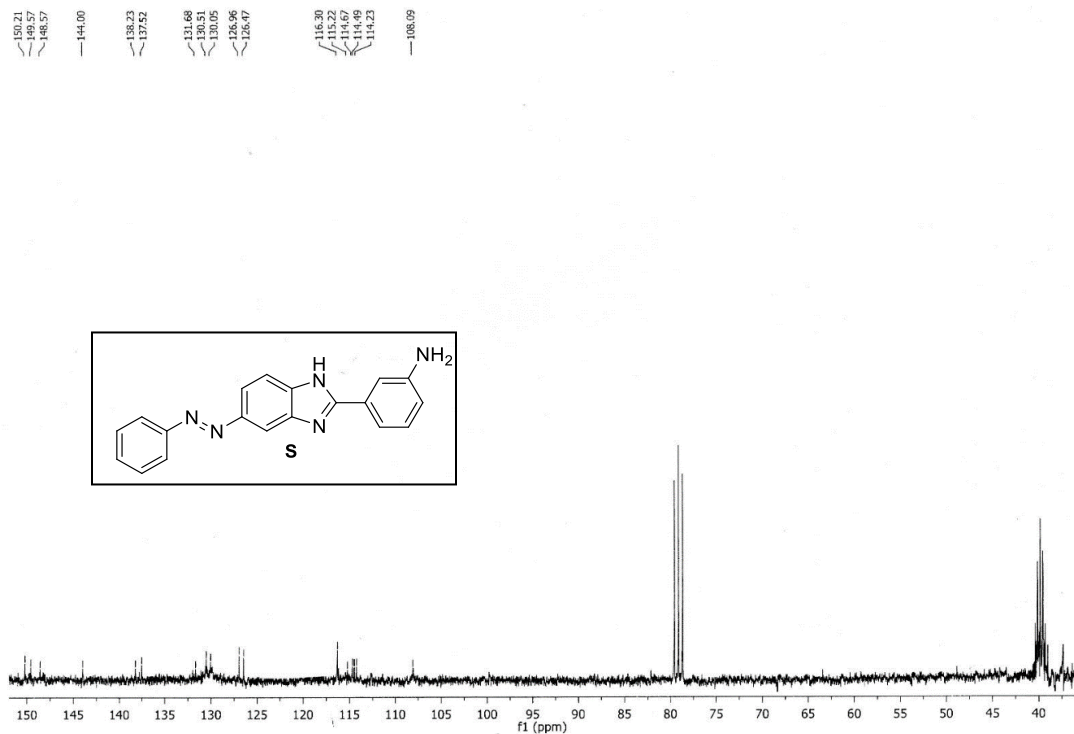
12.21 Espectro de infrarrojo, ATR, (S)



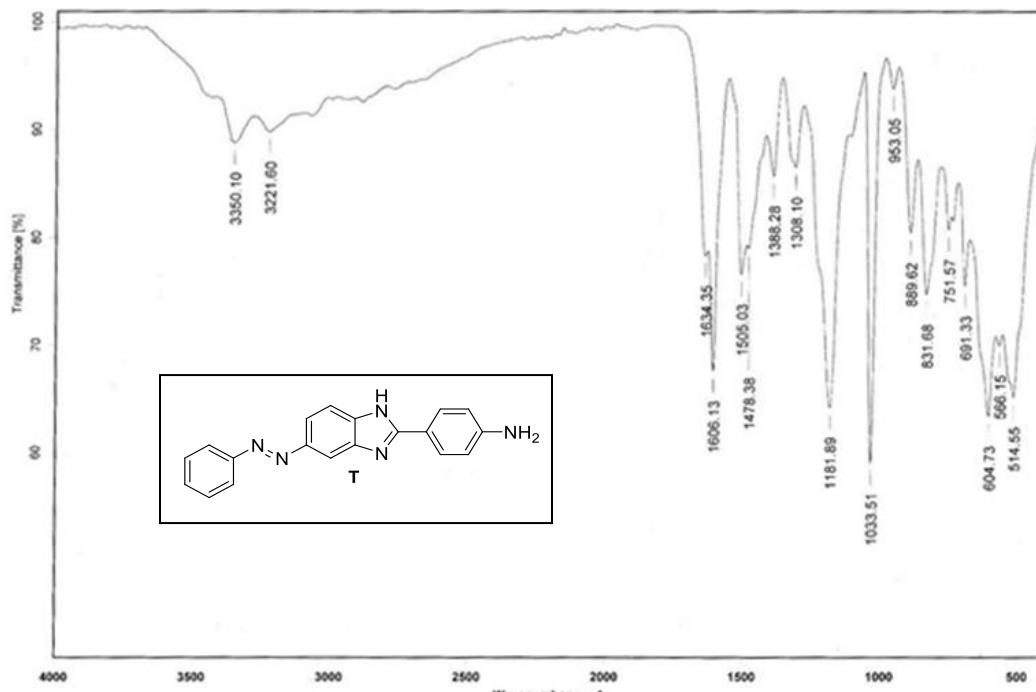
12.22 Espectro de masas, baja resolución, DART, (S)



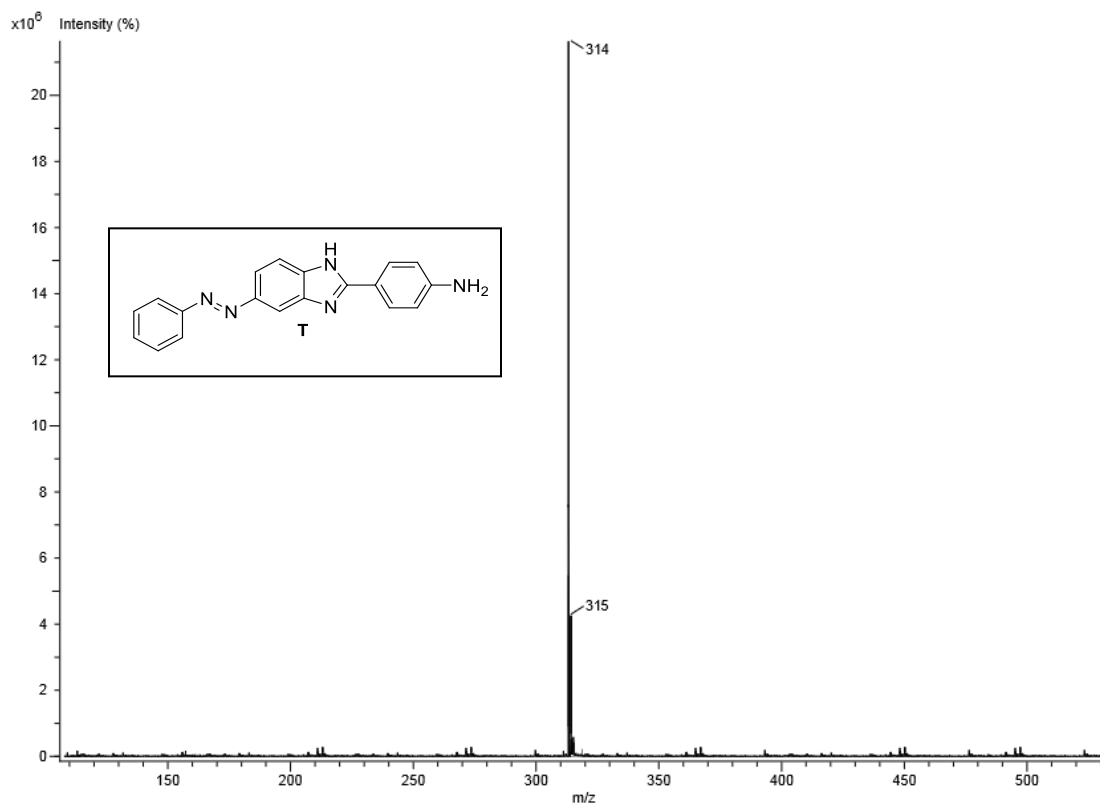
12.23 Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$), (S)



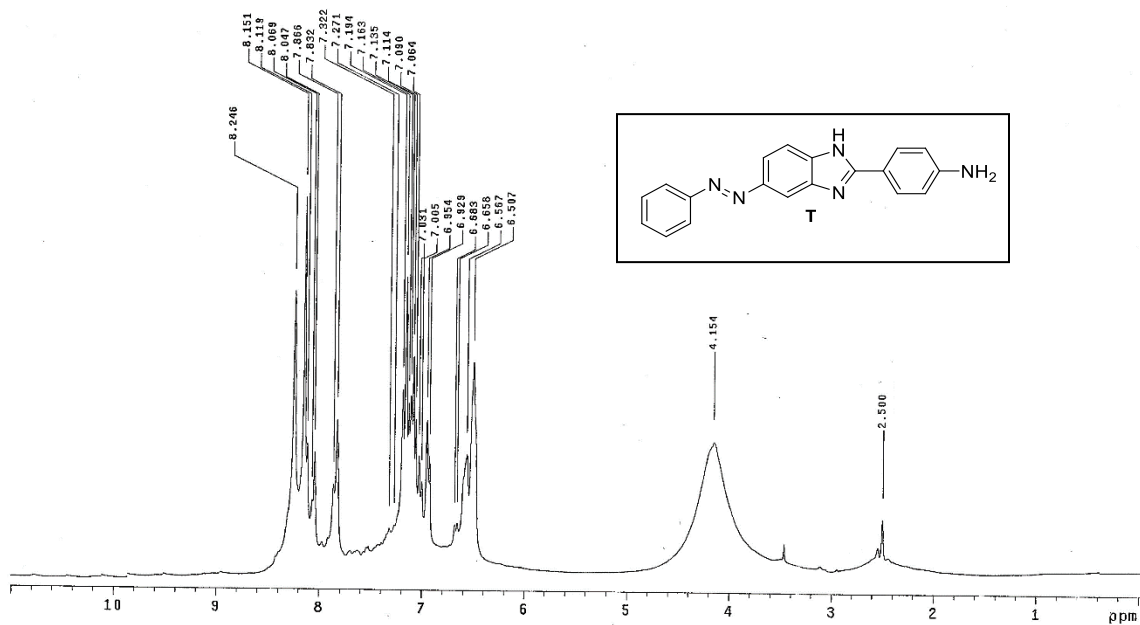
12.24 Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$), (S)



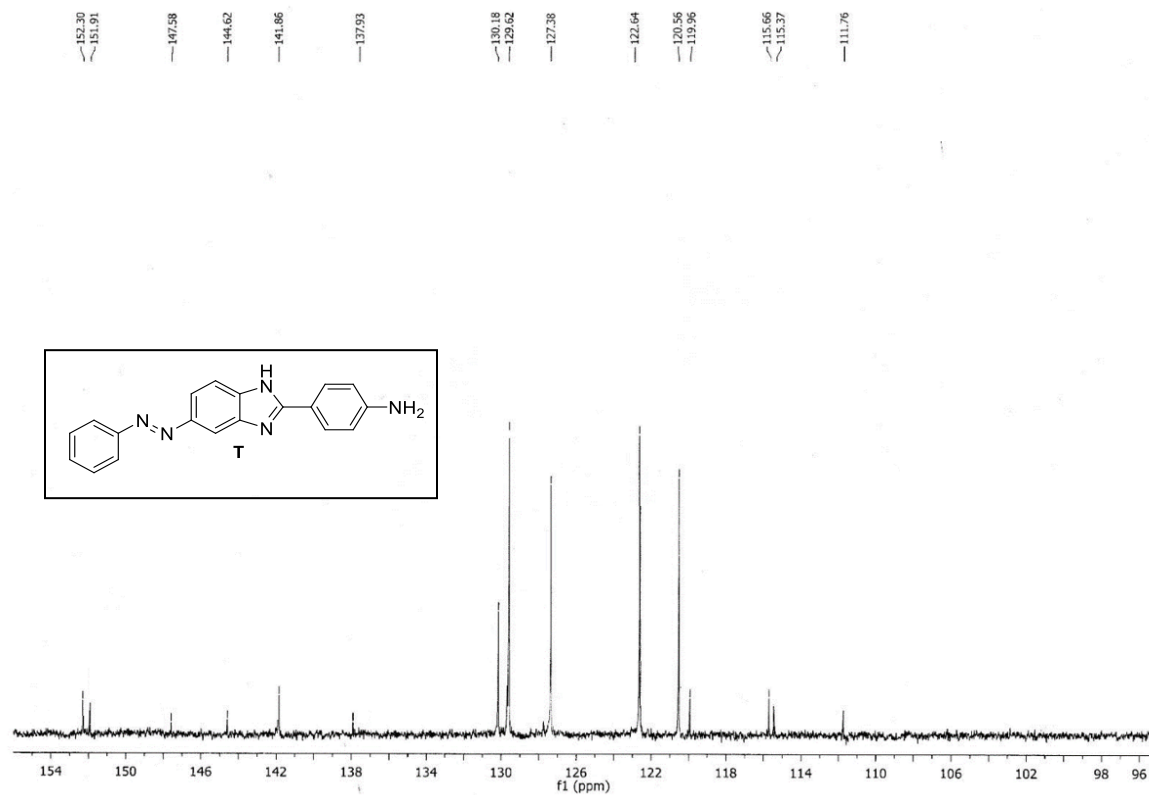
12.25 Espectro de infrarrojo, ATR, (T)



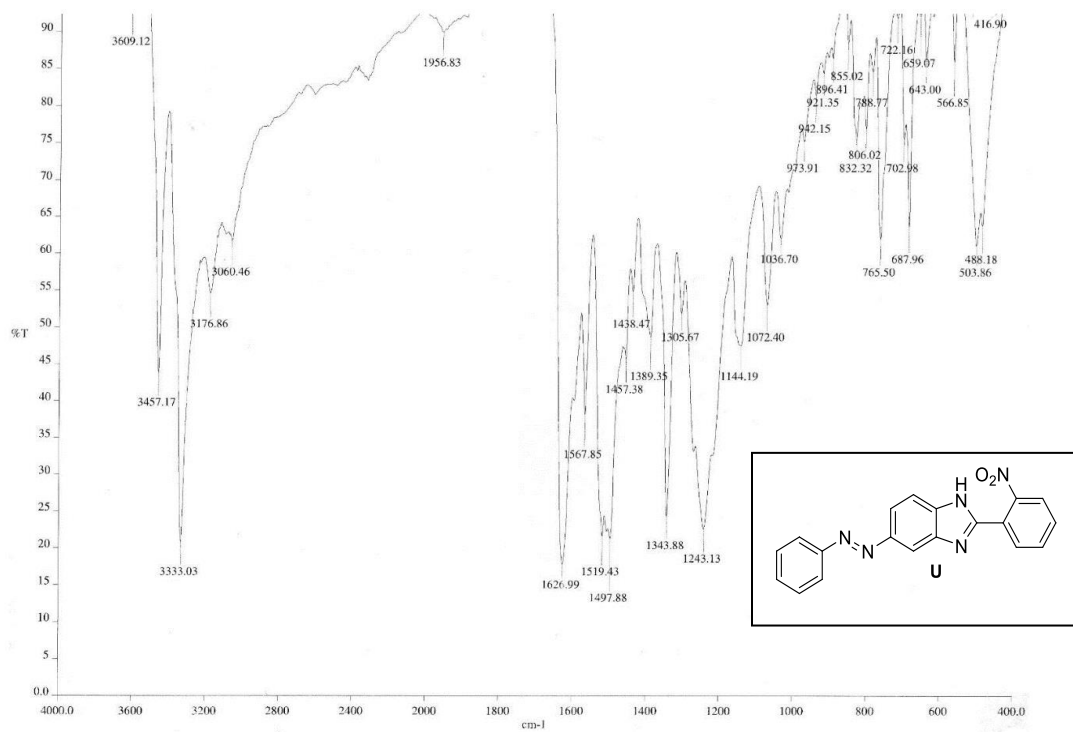
12.26 Espectro de masas, baja resolución, DART, (T)



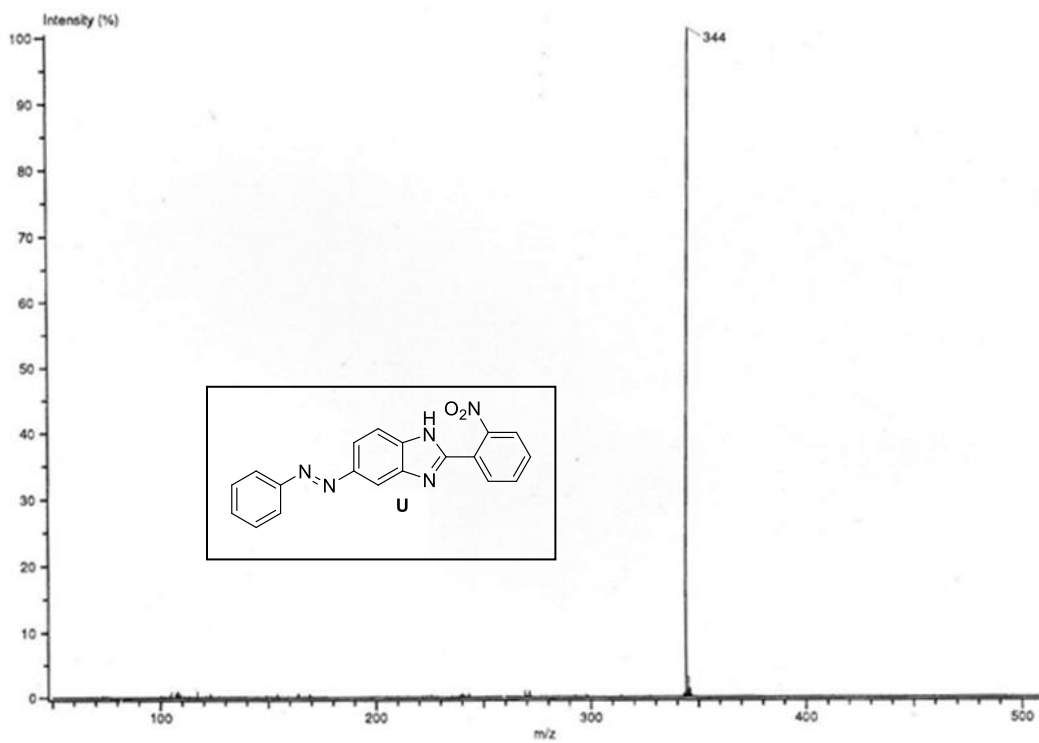
12.27 Espectro de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS + CDCl₃/TMS), (T)



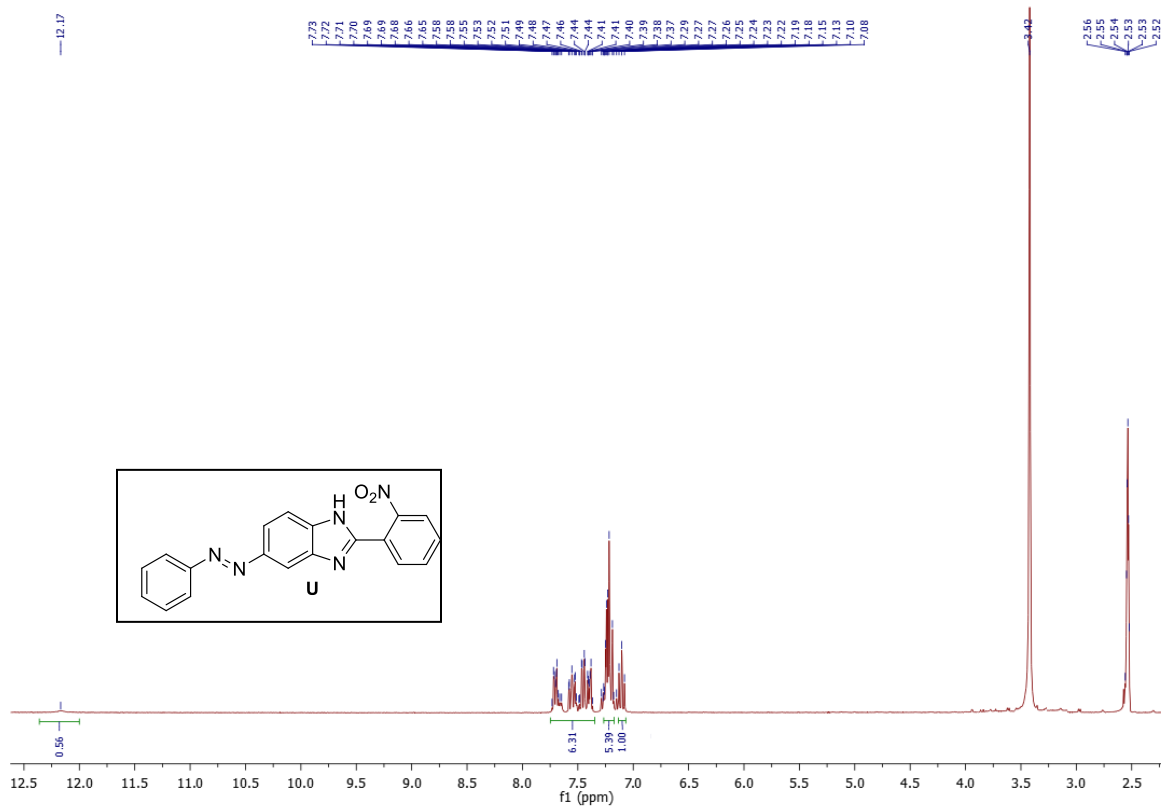
12.28 Espectro de ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS + CDCl₃/TMS), (T)



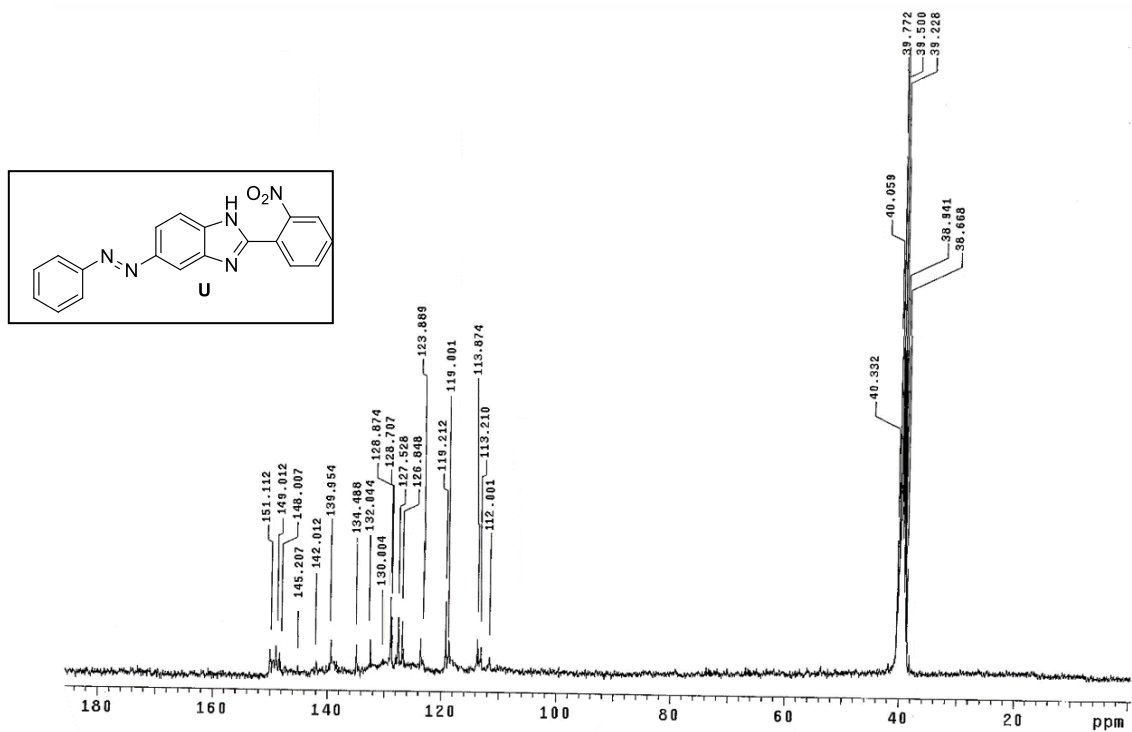
12.29 Espectro de infrarrojo, ATR, (U)



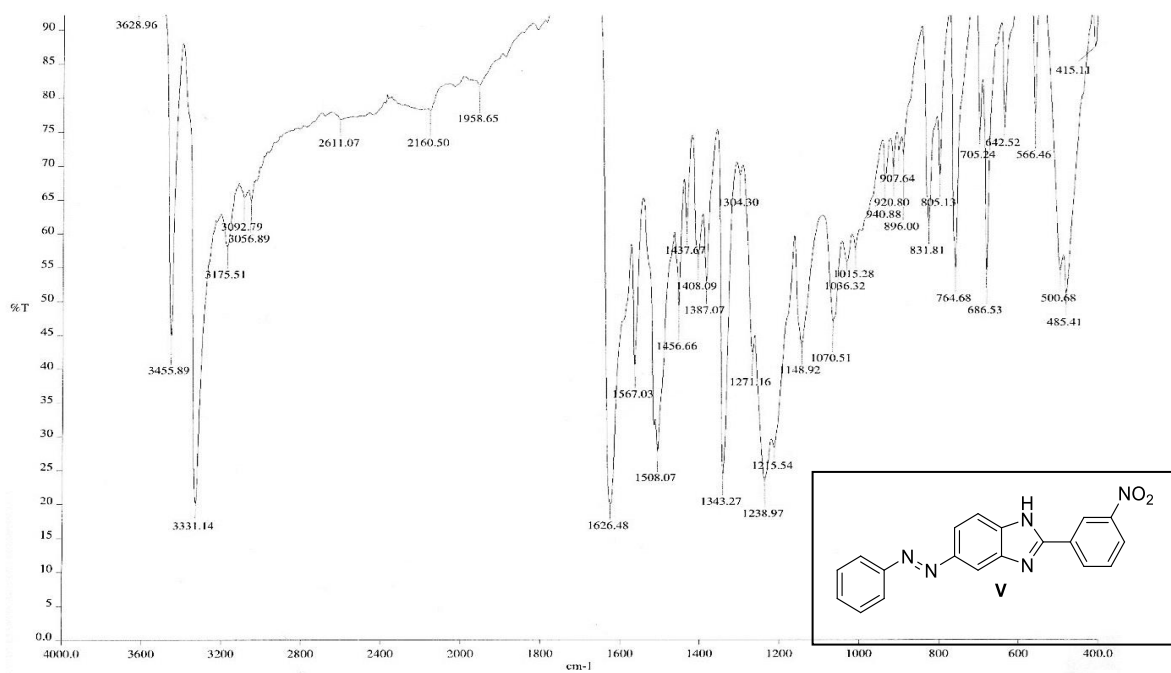
12.30 Espectro de masas, baja resolución, DART, (U)



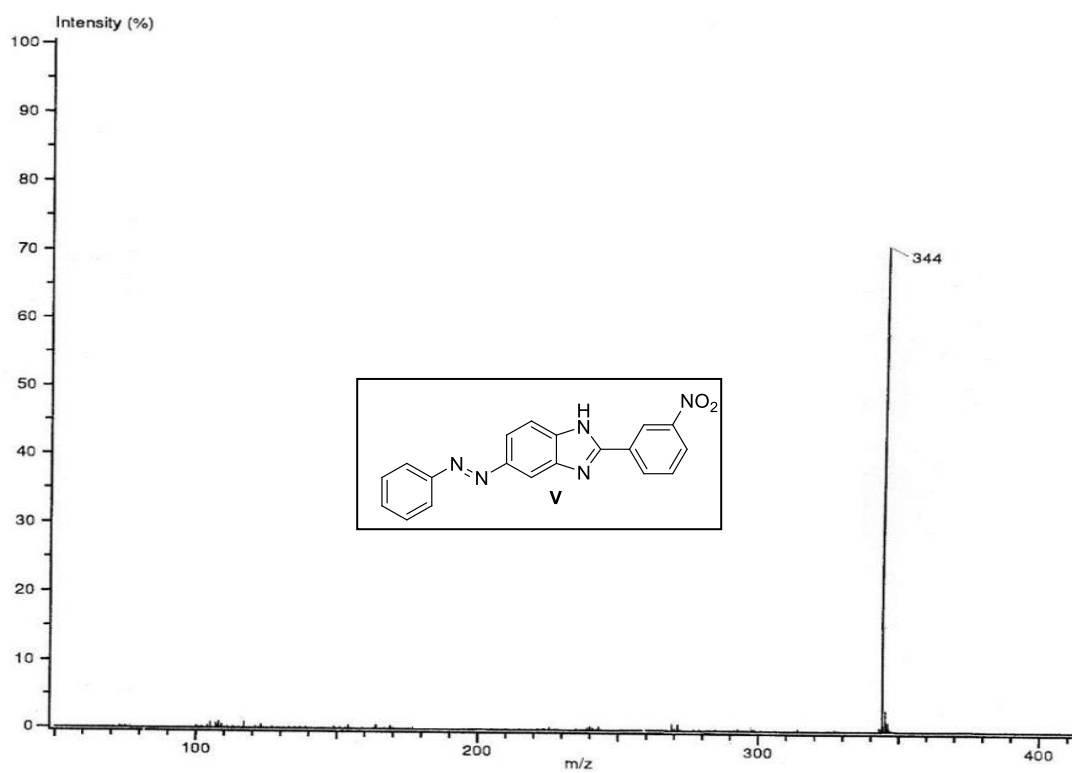
12.31 Espectro de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS + CDCl₃/TMS), (U)



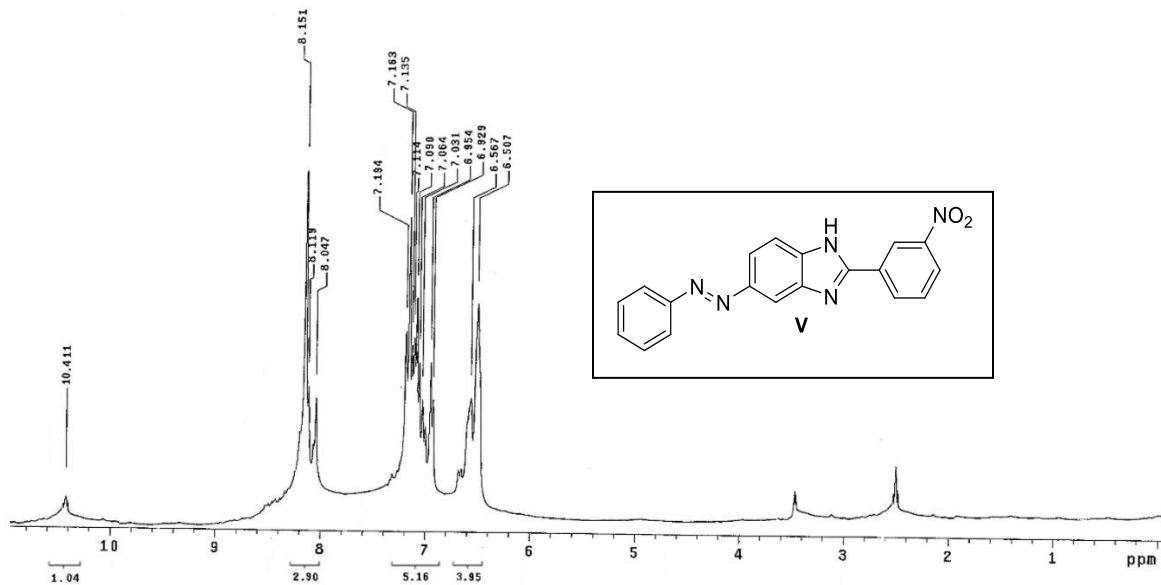
12.32 Espectro de ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS + CDCl₃/TMS), (U)



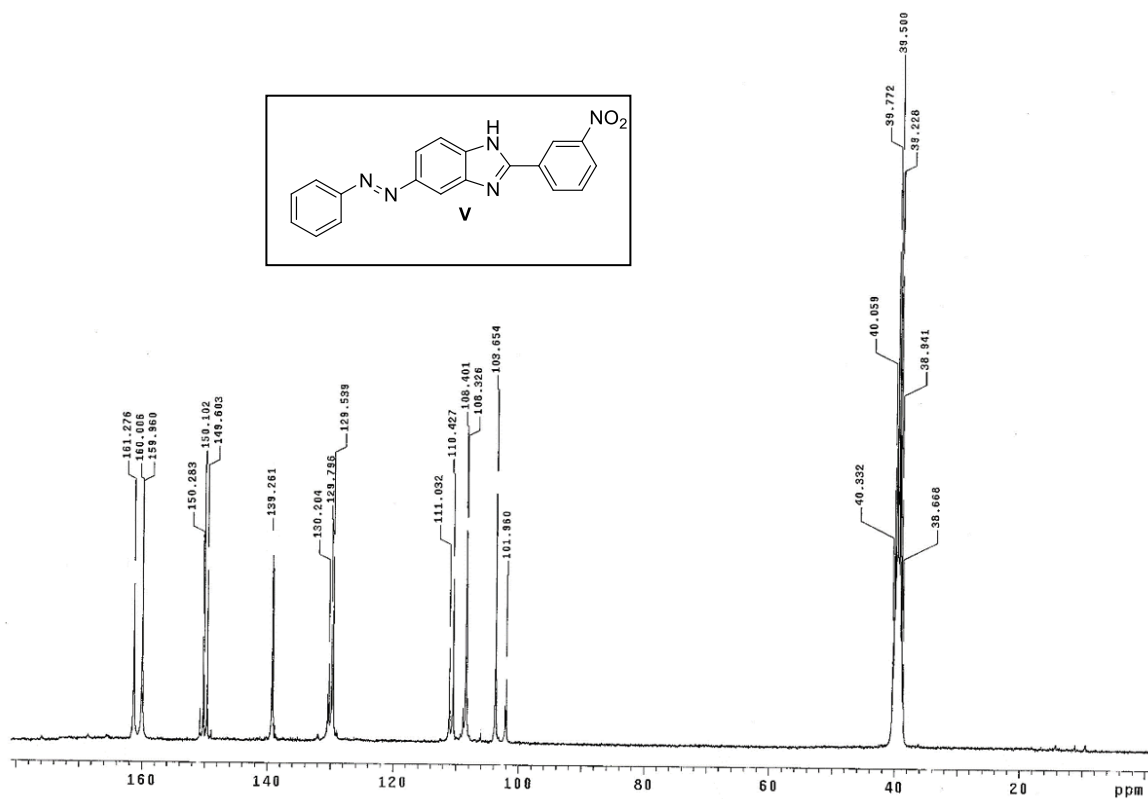
12.33 Espectro de infrarrojo, ATR, (V)



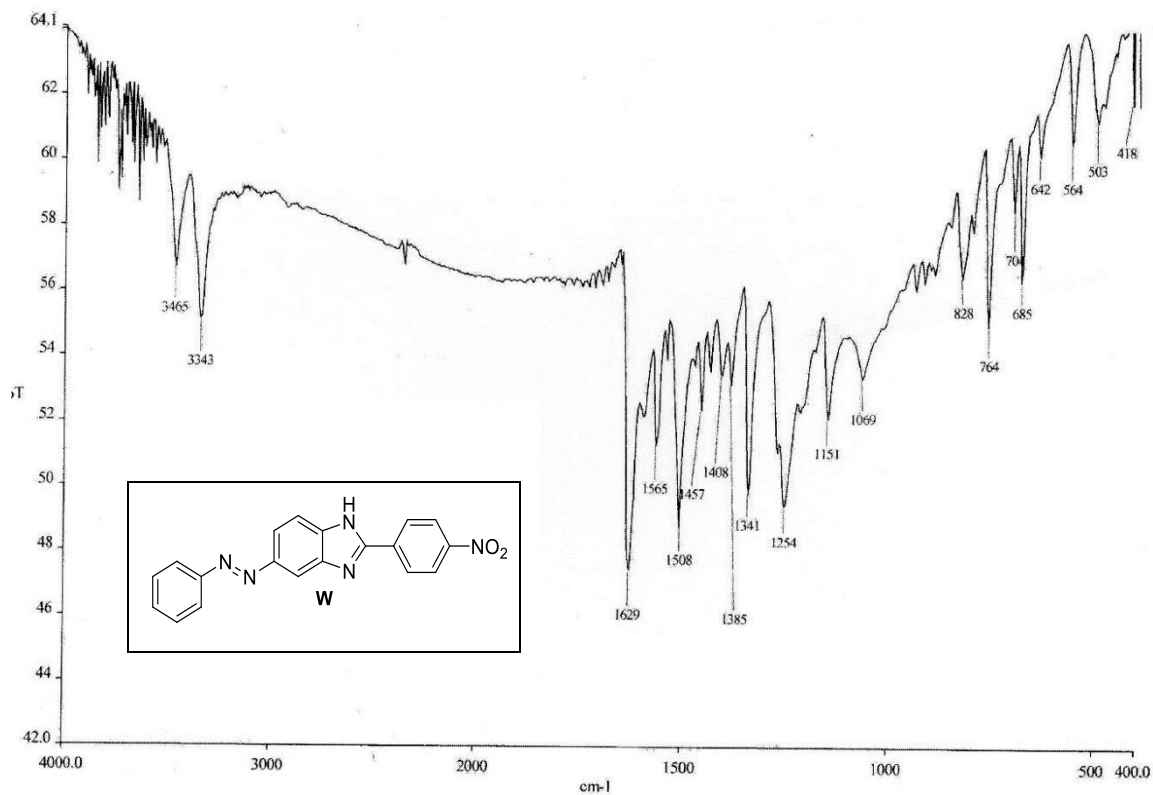
12.34 Espectro de masas, baja resolución, DART, (V)



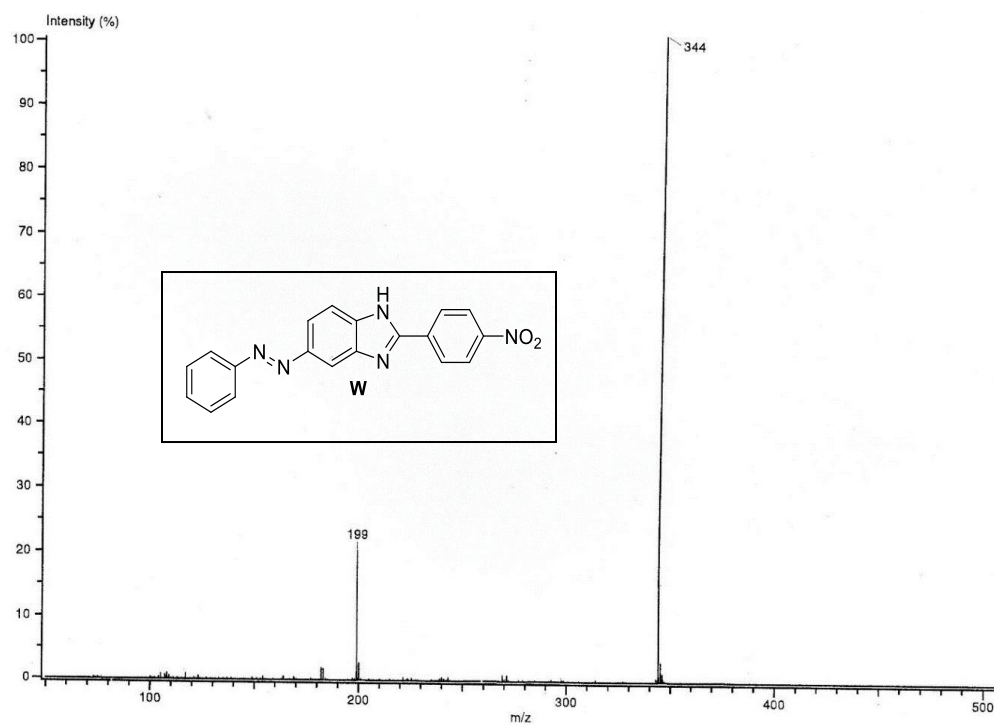
12.35 Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$), (V)



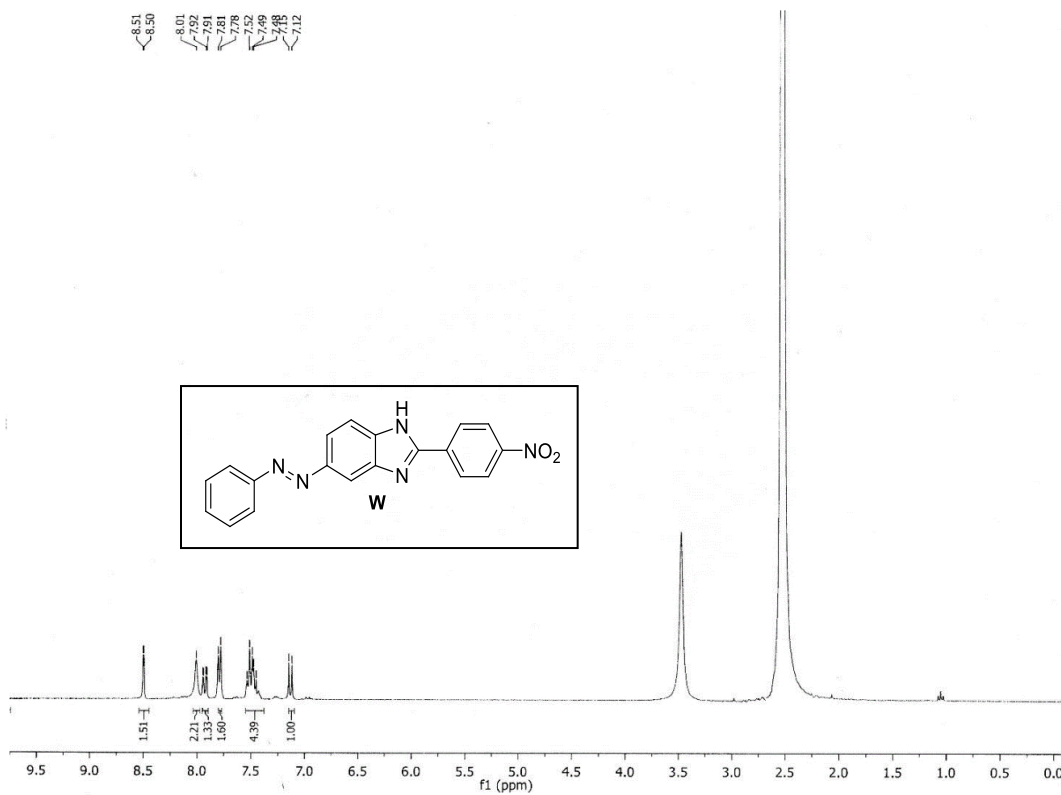
12.36 Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$), (V)



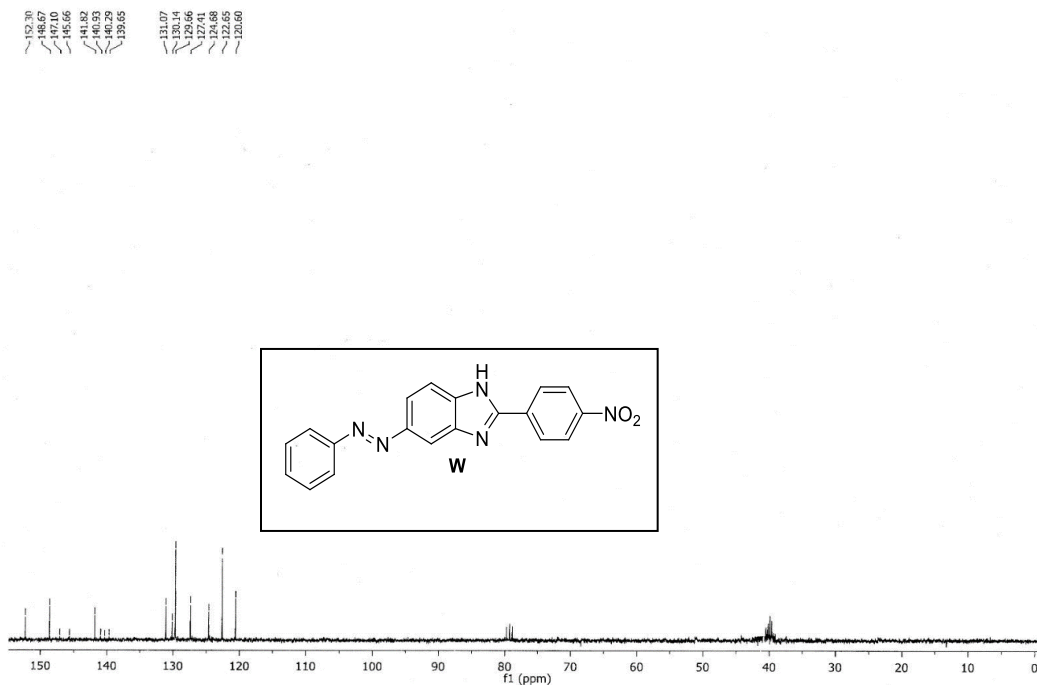
12.37 Espectro de infrarrojo, ATR, (W)



12.38 Espectro de masas, baja resolución, DART, (W)



12.39 Espectro de ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 /TMS + CDCl $_3$ /TMS), (W)



12.40 Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 /TMS + CDCl $_3$ /TMS), (W)