
Síntesis de *N*-óxidos de Bencimidazol Asistida por Microondas y en Flujo Continuo



Universidad
Nacional
de Córdoba



TESIS DOCTORAL

Fabrizio Politano

Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba
Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba
Argentina

2018

ECIA:
BOC:
A:
C:
XP:
ENGL:
NCU:
% DE CATEGORIZACION: 547.57
UBICACION: R-T
EINVENTARIADO EN:
BOCESO: JML

Documento maquetado con \TeX IS v.1.0+.

Síntesis de N-óxidos de Bencimidazol Asistida por Microondas y en Flujo Continuo

*Tesis que presenta para optar por el grado de Doctor en Ciencias
Químicas*

Directora:

Dra. Elba I. Buján

Comisión Evaluadora:

Dra. Elizabeth L. Moyano (INFIQC - UNC)

Dr. Mario L. Aimar (FCEFyN - UNC)

Dr. Mario A. Quevedo (UNITEFA - UNC)

Dr. Rolando A. Spanevello (IQUIR - UNR)



Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

Argentina

2018

Copyright © Fabrizio Polittano

A Juan, alguna bebida,
en cualquier parte.

la verdadera grandeza humana
está en la práctica de la bondad sin condiciones,
en la capacidad de dar a los que nada tienen,
pero no lo que nos sobra,
sino una parte de lo poco que tenemos.
Leonardo Padura. El hombre que amaba a los perros.

Agradecimientos

Mucho es lo que habremos ganado para la ciencia estética cuando hayamos llegado no sólo a la intelección lógica, sino a la seguridad inmediata de la intuición de que el desarrollo del arte está ligado a la duplicidad de lo apolíneo y de lo dionisiaco...

Friedrich Nietzsche. El nacimiento de la tragedia en el espíritu de la música

La dicotomía entre Apolo y Dioniso se encuentra presente en todo proceso de creación. Estos muchachos, griegos y medios-hermanos por cierto, pueden ser considerados completamente opuestos. Apolo era una divinidad que representaba la claridad, la poesía, la belleza, la cordura, la armonía, el equilibrio, la razón. Por su parte, Dioniso es el vino, el éxtasis, la locura, la intoxicación, la embriaguez de los sentidos, los bacanales. A pesar de parecer diametralmente opuestos, son complementarios. Locura con cordura, éxtasis con armonía, embriaguez con equilibrio, intoxicación con razón, vino con poesía.

El proceso creativo que transitó este trabajo de tesis fue en gran parte dionisiaco, con momentos apolíneos. Momentos de ideas, con momentos de ejecutarlas; momentos de nuevas ideas, con momentos de pasarlas en limpio. Muchas fueron las personas que estuvieron presentes cada uno de estos procesos, y a ellos y ellas les debo esta Tesis.

Por empezar, debo agradecer a las instituciones que proveyeron techo, comida y alas (léase lugar de trabajo, fondos y formación), para mantener esta dualidad. Gracias al CONICET y a la Universidad Nacional de Córdoba. Gracias a la Universidad Nacional de Río Cuarto. Gracias a Bec.Ar, de la Jefatura de Gabinete de Ministros y a la Comisión Fulbright, que me permitieron realizar una estadía de investigación en Estados Unidos.

En lo apolíneo, debo agradecer a Elba, quién se animó a aceptarme en el grupo

prácticamente sin conocerme, y que luego ha insistido incansablemente en poner mis ideas en orden (sin tanto éxito). Su apoyo en cada una de mis ideas y su acompañamiento sobretodo en esta última etapa ha sido muy importante para mí. Gracias a mi comisión de tesis, Lizi, Leandro y Fredy, cuyos consejos han repercutido directamente en los resultados y decisiones tomadas a lo largo de todo este camino. Gracias al Dr. Spanevello, por aceptar evaluar mi Tesis a pesar de lo incómodo de mis tiempos, por sus correcciones y comentarios.

Un especial agradecimiento a quienes se animaron a trabajar conmigo y se embarcaron en ayudarme a responder mis inquietudes, haciendo mucho más valiosa a esta Tesis. Al Prof. Nicholas Leadbeater, de la Universidad de Connecticut; a la Dra. Paulina Pérez, del Departamento de Ciencias Farmacéuticas; y al Dr. Jorge Uranga, del Departamento de Química Orgánica (que en su rol del "Negro" también ha contribuido mucho en lo dionisiaco); al Prof. Miquel Pericàs y su grupo, del Institut Català d' Investigació Química.

Gracias a toda la gente del Departamento de Química Orgánica, y particularmente a mi grupo y al 006, con los que ha sido más que ameno compartir el día a día, y de donde me llevo más amigos dionisiacos que compañeros apolíneos.

Un agradecimiento muy especial a todas las personas que trabajan en la Secretaría del Departamento, en Posgrado, en Recursos Humanos, de las que aprendí mucho acerca de cómo verdaderamente funcionan las cosas, y me han ayudado miles de veces a que todo esté "en orden".

Gracias a toda la gente de ADIUC, con la que he compartido enriquecedores debates y he aprendido mucho acerca de defendernos entre pares. Gracias a las personas con las que he compartido Consejos y Asambleas, por las discusiones e intercambios generados. Gracias a cada estudiante con los que compartí aula o laboratorio, fuente inagotable de inspiración y aprendizaje.

Ya más en lo dionisiaco, sería infructuoso y aburrido dar nombres de cada una de las personas que me han acompañado e inspirado; me olvidaría quizás de muchas, pero confío en que cada a una que lea esto sienta, de una manera metafísica mis gracias. A modo muy general, quiero agradecer a cada amigo y amiga con los que compartí una inspiradora charla en compañía de un asado, un vino, un chulengo, un vermú, un mate, una cerveza. A quienes siempre estuvieron ahí para darme una mano y dejarse ayudar. A mis amigos y amigas de Jovita, a los amigos y amigas de Río Cuarto, a los/las que andan por el mundo. A todas las nuevas amistades surgidas por Córdoba, a las del fútbol de los miércoles, a las de lomitos de la Colón, a las de teatro, a los muchachos de la Peña de los Viernes. Gracias también a todas esas personas con las que pude entablar hermosas amistades lejos de las fronteras de Argentina.

No puedo dejar de agradecer al Manu por diseñar e ilustrar la portada de esta Tesis, y de paso aprovecho para agradecerle el haberme adoptado y cuidado desde el minuto cero de esta etapa. Más que la portada, ha ilustrado y musicalizado varios años de incipiente amistad.

Si de inspiración y sostén se trata, tengo mucho para agradecer. A mi familia toda, gracias. A mis tíos Leo y Jorge, por inspirarme desde muy pequeño en el qué y en el cómo de esta profesión. A mi abuela Rita, por haber sabido saciar e incentivar esta insoportable curiosidad a base de libros, letras, leyendas y maravillas del mundo. A mis hermanos y amigos Juani y Cacho, por cuidarme tanto y permitirme cuidarlos tanto a ellos también. A mis viejos, de los cuales aprendí y aprendo a diario a ser la persona que soy, y que hoy, estando un poco más en "su vereda", no dejo de asombrarme de lo semejantes papá y mamá que son.

Finalmente, gracias a Nati y Bruno, por todo el amor y la hermosa energía que me dan. Paradójicamente, cuando más necesitaron de mí, ellos más presentes y cercanos a mí estuvieron. Les agradezco poder compartir cada segundo de aventura con ustedes, cada mirada, cada caricia, cada abrazo.

A todos ustedes, gracias.

Resumen

Es indiscutible que las nuevas tecnologías están inmersas en todo ámbito de nuestras vidas, y la química orgánica no está exenta de ello. El desarrollo de nuevos métodos de síntesis, más eficientes, rápidos y sustentables es prioritario en la agenda del desarrollo de la disciplina, máxime cuando se trata de síntesis de compuestos de interés farmacéutico e industrial. En este sentido, los avances científicos y tecnológicos podrán ser tales siempre y cuando se puedan explicar los fenómenos que rigen sobre las reacciones y procesos implicados.

Por otra parte, la opinión pública y las nuevas legislaciones exigen a los químicos sintéticos procesos que sean más eficientes y menos tóxicos y peligrosos. Por este motivo resulta imperioso desarrollar metodologías de síntesis robustas y sustentables, que produzcan la menor cantidad de desechos peligrosos y puedan ser implementadas fácilmente a mayor escala.

Los derivados de bencimidazol y sus correspondientes *N*-óxidos tienen interesantes aplicaciones, como antibacterianos, anti-histamínicos, insecticidas, herbicidas, entre otros. El objetivo principal del presente trabajo ha sido sintetizar derivados de *N*-óxidos de bencimidazol por técnicas modernas como la radiación por microondas y la síntesis en flujo continuo, siempre basados en los principios de la sustentabilidad y la química verde. Además, otro de los objetivos planteado fue el estudio preciso de las interacciones de las microondas con esta síntesis en particular. Al encontrarse algunos productos inesperados en ciertas reacciones, se planteó indagar, mediante herramientas teóricas y experimentales, dicho hallazgo.

Se encontró que la radiación por microondas no tiene un efecto no-térmico sobre este tipo de reacciones, sino que los resultados pueden explicarse sobre una base termodinámica. Se pudieron sintetizar *N*-óxidos de bencimidazol nuevos y otros ya reportados, mediante técnicas en dos pasos consecutivos en microondas y en flujo continuo. El hecho de haber sintetizado compuestos reportados con anterioridad, permitió comparar metodologías mediante métricas de la química verde, como el Factor-E, EcoScale o Estrella Verde. En cuanto al estudio mecanístico de la ruptura C-C no reportada hasta el momento, se encontró total concordancia entre los resultados teóricos y experimentales, lo que permitió proponer una explicación concreta a la

formación de los productos obtenidos. Finalmente, se llevaron a cabo pruebas de actividad biológica sobre algunos de los compuestos sintetizados.

El presente manuscrito se encuentra dividido en dos partes principales. La primera consta del marco teórico necesario para la comprensión, análisis y valoración de los resultados obtenidos. Esta parte orientará al lector por metodologías de síntesis de bencimidazoles y *N*-óxidos de bencimidazol, química verde, síntesis asistida por microondas, y reacciones en flujo continuo. En la segunda parte se exponen los resultados obtenidos de estudios cinéticos comparativos entre radiación por microondas y calentamiento convencional de la síntesis de un determinado *N*-óxido de bencimidazol, los resultados de las síntesis asistida por microondas y en flujo continuo, y finalmente los resultados de los estudios teóricos-experimentales de la ruptura C-C mencionada anteriormente.

Abstract

It is undeniable that new technologies are immersed in every area of our lives, and organic chemistry is not exempt from it. The development of more efficient, faster and sustainable new synthetic methods, is a priority in the agenda of the development of this discipline, especially when it is related to the synthesis of compounds with pharmaceutical and industrial interest. In this sense, scientific and technological advances can be done as long as they can explain the phenomena that govern the involved reactions and processes.

On the other hand, public opinion and new legislation demand from synthetic chemists for more efficient, and less toxic and dangerous processes. For this reason it is imperative to develop robust and sustainable synthesis methodologies that produce the least amount of hazardous waste and that can be easily implemented on a larger scale.

Benzimidazole derivatives and their corresponding *N*-oxides have interesting applications, such as antibacterial, anti-histaminic, insecticides, herbicides, among others. The main objective of this work has been to synthesize benzimidazole *N*-oxides derivatives by modern techniques such as microwave radiation and continuous flow synthesis, always based on the principles of sustainability and green chemistry. Also, another objective was the precise study of the interactions of microwaves with this particular synthesis. When a couple of unexpected products were found in some reactions, a final objective was proposed, which was to explain this finding through theoretical and experimental tools.

It was demonstrated that microwave radiation does not have a non-thermal effect on this type of reactions, but the results can be explained on a thermodynamic basis. It was possible to synthesize new benzimidazole *N*-oxides and others already reported, using techniques consisting of two consecutive steps in microwave and in continuous flow. The fact of having synthesized previously reported compounds, allowed us to compare methodologies by green chemistry metrics, such as E-Factor, EcoScale or Green Star. Regarding the mechanistic study of the C-C bond break not reported until now, a total agreement between the theoretical and experimental results was found, which allowed us to propose a concrete explanation to the formation of the

obtained products. Finally, biological activity studies were carried out on some of the synthesized compounds.

The present manuscript is divided in two main parts. The first one consists in the theoretical framework necessary for understanding, analyzing and evaluating the obtained results. This part will guide the reader through methodologies of benzimidazole and benzimidazole *N*-oxides synthesis, green chemistry, microwave assisted synthesis, and reactions in continuous flow. In the second part, the obtained results of comparative kinetic studies between microwave radiation and conventional heating of a particular benzimidazole *N*-oxide synthesis, the results of microwave assisted and continuous flow synthesis, and finally, the results of the theoretical-experimental studies of the C-C bond break mentioned above, are presented.

Índice

| | |
|--------------------|-------|
| Agradecimientos | IX |
| Resumen | XIII |
| Abstract | XV |
| Índice de figuras | XXIII |
| Índice de tablas | XXVI |
| Índice de esquemas | XXIX |
| Acrónimos y Siglas | XXXI |

I Marco Teórico

| | |
|--|-----------|
| Introducción General | 1 |
| 1. <i>N</i>-óxidos de bencimidazol | 3 |
| 1.1. Bencimidazoles | 3 |
| 1.1.1. Introducción | 3 |
| 1.1.2. Métodos de síntesis de bencimidazoles | 5 |
| 1.2. <i>N</i> -óxidos de bencimidazol | 9 |
| 1.2.1. Introducción | 9 |
| 1.2.2. Métodos de síntesis de <i>N</i> -óxidos de bencimidazol | 10 |
| 2. Química Verde | 21 |
| 2.1. Introducción | 22 |
| 2.2. Principios en química verde | 22 |
| 2.2.1. Los 12 principios de la química verde | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.2. Los 12 principios de la ingeniería verde | 23 |
| 2.2.3. Otros principios | 25 |
| 2.3. Métricas de química verde | 25 |
| 2.3.1. Factor E | 26 |
| 2.3.2. Economía de átomos | 26 |
| 2.3.3. EcoScale | 27 |
| 2.3.4. Estrella Verde | 27 |
| 2.3.5. Otras métricas | 29 |
| 2.4. Guías de selección | 31 |
| 3. Síntesis Orgánica Asistida por Microondas | 35 |
| 3.1. Introducción | 36 |
| 3.2. Principios físicos | 38 |
| 3.2.1. Radiación de microondas | 38 |
| 3.2.2. Calentamiento por microondas | 40 |
| 3.2.3. Propiedades dieléctricas | 41 |
| 3.2.4. Profundidad de penetración | 43 |
| 3.3. Calentamiento convencional vs. calentamiento por microondas | 44 |
| 3.4. Efectos de las microondas | 45 |
| 3.4.1. Efectos térmicos | 46 |
| 3.4.2. Efectos específicos | 47 |
| 3.4.3. Efectos no-térmicos | 49 |
| 3.5. Equipamiento | 50 |
| 4. Síntesis en Flujo Continuo | 59 |
| 4.1. Introducción | 60 |
| 4.2. Particularidades y Ventajas | 61 |
| 4.2.1. Flujo (caudal) y tiempo de residencia | 62 |
| 4.2.2. Control preciso de variables | 62 |
| 4.2.3. Transferencia de calor y selectividad | 63 |
| 4.2.4. Transferencia de masa y mezclado | 63 |
| 4.2.5. Ventana de Nuevos Procesos e Intensificación de Procesos | 67 |
| 4.2.6. Escalado de procesos | 68 |
| 4.2.7. Flujo continuo y química verde | 70 |
| 4.3. Anatomía de un reactor de flujo continuo | 71 |
| 4.4. Síntesis en varias etapas en flujo continuo | 73 |
| 4.5. Microondas vs Flujo Continuo | 76 |

| | |
|--|------------|
| II Resultados Experimentales | 81 |
| 5. Estudio Comparativo de la Formación de <i>N</i>-óxidos de Bencimidazol con Calentamiento Convencional y Microondas | 83 |
| 5.1. Antecedentes | 84 |
| 5.2. Objetivos | 86 |
| 5.3. Resultados y Discusión | 86 |
| 5.3.1. Sistema de Estudio | 86 |
| 5.3.2. Estudios Cinéticos con Calentamiento Convencional y Microondas | 86 |
| 5.3.3. Parámetros de Activación | 91 |
| 5.4. Experimental | 93 |
| 5.4.1. Materiales y reactivos | 93 |
| 5.4.2. Equipamiento | 94 |
| 5.4.3. Síntesis de compuestos | 94 |
| 5.4.3.1. 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (6) | 94 |
| 5.4.3.2. <i>N</i> - <i>n</i> -butil-2,6-dinitroanilina (1) | 95 |
| 5.4.3.3. 7-nitro-2- <i>n</i> -propil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido (2) | 96 |
| 5.4.3.4. 2,6-dinitrofenol (3) | 96 |
| 5.4.4. Estudios cinéticos | 97 |
| 5.4.4.1. Procedimiento general | 97 |
| 5.4.4.2. Tratamiento de la temperatura | 97 |
| 5.5. Conclusiones | 98 |
| 6. Síntesis sustentable de <i>N</i>-óxidos de bencimidazol asistida por microondas | 101 |
| 6.1. Antecedentes | 102 |
| 6.2. Objetivos | 103 |
| 6.3. Resultados y Discusión | 103 |
| 6.3.1. Estudio Exploratorio | 103 |
| 6.3.2. Sistema de dos pasos consecutivos "one-pot two-step" | 104 |
| 6.3.3. Comparación del método con otros ya reportados | 106 |
| 6.3.3.1. Rendimientos | 106 |
| 6.3.3.2. Comparación General de Condiciones | 106 |
| 6.3.3.3. EcoScale | 106 |
| 6.3.3.4. Factor-E | 109 |
| 6.3.3.5. Estrella Verde (Green Star) | 110 |
| 6.4. Experimental | 110 |
| 6.4.1. Materiales y reactivos | 110 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 6.4.2. | Equipamiento | 111 |
| 6.4.3. | Síntesis de compuestos | 111 |
| 6.4.3.1. | 7-nitro-2-propil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido. Método general | 111 |
| 6.4.3.2. | 2-Etil-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 112 |
| 6.4.3.3. | 2-Etilcarboxílico-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 112 |
| 6.4.3.4. | 7-Nitro-2-propil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 112 |
| 6.4.3.5. | 2-Etil-7-nitro-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 113 |
| 6.4.3.6. | 5-Nitro-2-propil-7-trifluorometil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 113 |
| 6.4.3.7. | 2-Etil-5-nitro-7-trifluorometil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 113 |
| 6.4.3.8. | 2-(Metoximetil)-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 114 |
| 6.4.3.9. | 2-Fenil-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 114 |
| 6.4.3.10. | 2-Heptil-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 114 |
| 6.5. | Conclusiones | 115 |
| 7. | Síntesis de <i>N</i>-óxidos de Bencimidazol en Flujo Continuo | 119 |
| 7.1. | Antecedentes | 119 |
| 7.2. | Objetivos | 123 |
| 7.3. | Resultados y Discusión | 123 |
| 7.3.1. | Estudio Exploratorio de Condiciones | 123 |
| 7.3.2. | Reacción de S _N Ar (Sustitución Nucleofílica Aromática) en Flujo Continuo | 124 |
| 7.3.3. | Reacción de Ciclación en Flujo Continuo | 125 |
| 7.3.4. | Proceso Completo de dos etapas en Flujo Continuo | 125 |
| 7.4. | Pruebas de actividad biológica | 129 |
| 7.5. | Experimental | 132 |
| 7.5.1. | Información General | 132 |
| 7.5.2. | Configuración General en Flujo Continuo | 132 |
| 7.5.3. | Síntesis de compuestos | 132 |
| 7.5.3.1. | 7-nitro-2-propil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido (entrada a). Método general | 132 |
| 7.5.3.2. | 2-Etil-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido (entrada b) | 133 |
| 7.5.3.3. | 2-Fenil-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido (entrada c) | 134 |
| 7.5.3.4. | 2-Heptil-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido (entrada d) | 134 |
| 7.5.3.5. | 7-Nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido (entrada e) | 135 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 7.5.3.6. | 7-Nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido (entrada f) | 135 |
| 7.5.3.7. | 2-Metil-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido (entrada g) | 135 |
| 7.5.3.8. | 2-Etilcarboxílico-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido (entrada h) | 136 |
| 7.6. | Conclusiones | 136 |
| 8. | Estudios Teóricos y Experimentales de los Mecanismos Divergentes en la Formación de <i>N</i>-óxidos de Bencimidazol | 139 |
| 8.1. | Antecedentes | 140 |
| 8.2. | Objetivos | 144 |
| 8.3. | Resultados y Discusión | 144 |
| 8.3.1. | Estudios experimentales | 144 |
| 8.3.2. | Estudios teóricos | 148 |
| 8.3.3. | Análisis de fragmentos liberados | 155 |
| 8.3.4. | El caso de la reacción con triptamina | 155 |
| 8.4. | Experimental | 160 |
| 8.4.1. | Materiales y reactivos | 160 |
| 8.4.2. | Equipamiento | 160 |
| 8.4.3. | Síntesis de compuestos | 160 |
| 8.4.3.1. | Reacción con etanolamina | 160 |
| 8.4.3.2. | Reacción con etilendiamina | 161 |
| 8.4.3.3. | Reacción con <i>N</i> -metil-etilendiamina | 161 |
| 8.4.3.4. | Reacción con <i>N,N</i> -dimetil-etilendiamina | 162 |
| 8.4.3.5. | Reacción con 2-metoxierilamina | 162 |
| 8.4.3.6. | Reacción con triptamina | 162 |
| 8.5. | Conclusiones | 162 |
| III | Conclusiones Generales | 167 |
| 9. | Publicaciones y Eventos Científicos | 171 |
| 10. | Proyecciones | 173 |
| IV | Apéndices | 175 |
| A. | Espectros de RMN | 177 |
| B. | Cálculos de EcoScale y Factor-E | 193 |

| | |
|---------------------|-----|
| B.1. EcoScale | 193 |
| B.2. Factor-E | 193 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| 1.1. Núcleo bencimidazol con la correspondiente numeración utilizada en nomenclatura. | 4 |
| 2.1. Ejemplos de estrellas verdes de dos procesos distintos. | 29 |
| 3.1. Publicaciones por año de trabajos con microondas en síntesis orgánica | 37 |
| 3.2. Regiones del espectro electromagnético con escalas aproximadas e interacciones químicas aproximadas para cada longitud de onda. . . . | 39 |
| 3.3. Mecanismos por los cuales se produce el calentamiento bajo radiación por microondas. | 41 |
| 3.4. Comparación de calentamiento convencional y por microondas | 44 |
| 3.5. Diseño del reactor de microondas Discover SP de CEM | 50 |
| 3.6. Algunos de los reactores de microondas comerciales | 52 |
| 3.7. Diagrama de funcionamiento de un equipo de microondas. | 53 |
| 4.1. Graphical abstract extraído de una sinopsis de McQuade y Seeberger . | 60 |
| 4.2. Publicaciones por año de trabajos de flujo continuo en síntesis orgánica | 61 |
| 4.3. Reacciones heterogéneas líquido-gas en flujo continuo. | 66 |
| 4.4. Algunos reactores de flujo continuo comerciales | 72 |
| 4.5. Puntos en común y diferencias entre ambas metodologías. | 76 |
| 5.1. Absorbancia de 1 ($7,52 \times 10^{-5}$ M) en 10% 1,4-dioxano/ H_2O en medio ácido a diferentes tiempos de reacción con NaOH 0,601 M. Reacción llevada a cabo en calentamiento convencional (A) y calentamiento por microondas (B). | 87 |
| 5.2. Valores de constantes de velocidad observadas (k_{obs}) versus [NaOH] para ambas fuentes de calentamiento | 88 |
| 5.3. Valores de fracción molar (X) de los productos 2 y 3 versus [NaOH] para ambas fuentes de calentamiento | 89 |

| | |
|--|-----|
| 5.4. Gráficas de k_N versus [NaOH] | 90 |
| 5.5. Gráficas de k_F versus [NaOH] | 90 |
| 5.6. Gráfica de $\ln k$ vs. $\frac{1}{T}$ para la formación de 2 y 3 para ambos métodos de calentamiento. | 92 |
| 5.7. Gráfica de $\ln(k/T)$ vs. $1/T$ para la formación de 2 y 3 para ambos métodos de calentamiento. | 92 |
| 5.8. Variación de temperatura en el tiempo, para dos métodos de calentamiento con microondas. | 98 |
| 6.1. Reactor de microondas CEM Discover, el utilizado en todas las reacciones llevadas a cabo en microondas en esta tesis. | 105 |
| 6.2. Valores de Ecoscale para el método reportado en bibliografía y el método desarrollado en la presente tesis. | 109 |
| 6.3. Gráficas de Estrella Verde para ambos métodos. | 110 |
| 7.1. Compuestos de interés farmacéuticos con núcleos bencimidazol en sus estructuras, sintetizados por procesos de flujo continuo. | 120 |
| 7.2. Reactor Vapourtec E-series, el reactor de flujo continuo utilizado. | 124 |
| 7.3. Conversión del compuesto 1 a 3 usando un proceso en flujo continuo de dos etapas. | 126 |
| 7.4. Esquema del proceso global con las dos reacciones concatenadas. | 128 |
| 7.5. Medición de fluorescencia para determinación de ERO de algunos de los compuestos sintetizados. | 131 |
| 8.1. Espectros de ^1H -RMN a partir de los cuales se evidenció la ruptura | 145 |
| 8.2. Aminas utilizadas para el estudio de la ruptura observada. | 146 |
| 8.3. Diagrama de energía de reacción vs. coordenada de reacción para la reacción con propilamina. | 151 |
| 8.4. Diagramas de energía vs. coordenada de reacción para las reacciones con etanolamina, etilendiamina y <i>N</i> -metil-etilendiamina. | 152 |
| 8.5. Reacción con <i>N,N</i> -dimetil-etilendiamina | 153 |
| 8.6. Diagrama general con los perfiles energéticos de todos los mecanimos estudiados. | 154 |
| 8.7. Dispositivo utilizado y reacción de Tollens, a fin de detectar evidencia del fragmento liberado en la reacción con etanolamina. | 156 |
| 8.8. Amina estudiada la cual presentó un comportamiento particular. | 157 |
| 8.9. ^1H -NMR de los productos obtenidos de la reacción de 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno con triptamina | 158 |
| 8.10. HSQC - DEPT de los productos obtenidos de la reacción de 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno con triptamina. | 159 |

| | |
|--|-----|
| 8.11. $^1\text{H-NMR}$ de los productos obtenidos de la reacción de 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno con triptamina y del producto proveniente de la ruptura C-C | 159 |
| 8.12. Compuestos nuevos sintetizados en el presente trabajo de tesis. | 168 |
| A.1. $^1\text{H-NMR}$ 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno | 178 |
| A.2. $^1\text{H-NMR}$ 2,6-dinitro- <i>N</i> -butilaniolina | 179 |
| A.3. $^1\text{H-NMR}$ 7-nitro-2-propil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 180 |
| A.4. $^1\text{H-NMR}$ 2-Etil-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 181 |
| A.5. $^1\text{H-NMR}$ 2-Etilcarboxílico-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 182 |
| A.6. $^1\text{H-NMR}$ 7-Nitro-2-propil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 183 |
| A.7. $^1\text{H-NMR}$ 2-Etil-7-nitro-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 184 |
| A.8. $^1\text{H-NMR}$ 5-Nitro-2-propil-7-trifluorometil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 185 |
| A.9. $^1\text{H-NMR}$ 2-Etil-5-nitro-7-trifluorometil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 186 |
| A.10. $^1\text{H-NMR}$ 2-(Metoximetil)-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 187 |
| A.11. $^1\text{H-NMR}$ 2-Fenil-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 188 |
| A.12. $^1\text{H-NMR}$ 2-Heptil-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 189 |
| A.13. $^1\text{H-NMR}$ 7-Nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 190 |
| A.14. $^1\text{H-NMR}$ 2-Metil-7-nitro-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido | 191 |
| B.1. Portada del sitio http://ecoscale.cheminfo.org/calculator | 194 |
| B.2. Cálculos de eficiencia de materiales para el método previamente reportado | 196 |
| B.3. Informe de cantidades reactivos y solventes utilizados para el método previamente reportado. | 197 |
| B.4. Análisis de costos y peligros para el método previamente reportado. | 198 |
| B.5. Análisis de condiciones de reacción para el método previamente reportado. | 199 |
| B.6. Cálculos de eficiencia de materiales para el método desarrollado | 200 |
| B.7. Informe de cantidades reactivos y solventes utilizados para el método desarrollado | 201 |
| B.8. Análisis de costos y peligros para el método desarrollado. | 202 |
| B.9. Análisis de condiciones de reacción para el método desarrollado | 203 |
| B.10. Cálculo de Factor-E para el método previamente reportado | 204 |
| B.11. Cálculo de Factor-E para el método desarrollado | 204 |

Índice de Tablas

| | |
|--|----|
| 2.1. Factores E en la industria química | 26 |
| 2.2. Puntos de penalidad para el cálculo de la EcoScale | 28 |
| 2.3. Criterios y puntajes para la construcción de la estrella verde | 30 |
| 2.4. Guía de selección de solventes de Pfizer | 32 |
| 3.1. Porcentajes de publicaciones en microondas respecto al total de publicaciones de algunas de las más importantes revistas de química orgánica | 38 |
| 3.2. Comparación de tipos de radiación y energías de enlace | 40 |
| 3.3. Tangentes de pérdida ($\tan(\delta)$) de algunos solventes (2,45 GHz, 20°C) | 42 |
| 3.4. Profundidades de penetración de algunos materiales comunes | 43 |
| 3.5. Relación entre temperatura y tiempo para una reacción de primer orden | 46 |
| 3.6. Efectos térmicos de microondas en la síntesis de 2-metil-bencimidazol | 47 |
| 4.1. Valores calculados de la superficie de contacto con el medio de reacción y valores de superficie por unidad de volumen para varios tipos de reactores | 64 |
| 5.1. Resultados observados en estudios preliminares realizados en nuestro grupo de investigación. | 86 |
| 5.2. Constantes de velocidad y rendimientos para la reacción de 1 con NaOH a 50°C en 10% 1,4-dioxano/H ₂ O en calentamiento convencional y microondas | 88 |
| 5.3. Constantes de velocidad y rendimientos para la reacción de 1 con NaOH en 10% 1,4-dioxano/H ₂ O a diferentes temperaturas en calentamiento convencional y microondas | 91 |
| 5.4. Parámetros de activación para la formación de 2 y 3 a partir de la reacción de 1 con NaOH en 10% 1,4-dioxano/H ₂ O a diferentes temperaturas en calentamiento convencional y microondas | 93 |

| | |
|--|-----|
| 6.1. Rendimientos | 107 |
| 6.2. Comparación de rendimientos entre el método actual y los ya reportados | 108 |
| 6.3. Características generales de los métodos reportados y del método actual | 108 |
| 6.4. Valores de Factor-E para el método reportado y el actual | 109 |
| | |
| 7.1. Rendimientos | 127 |
| 7.2. Resultados de las pruebas de actividad biológica realizadas. | 130 |
| | |
| 8.1. Resultados observados en los estudios de Buján <i>et al.</i> | 141 |
| 8.2. Aminas utilizadas y sus respectivos productos encontrados. | 147 |
| 8.3. Valores de energía para las fragmentaciones C-H y C-C | 150 |

Índice de Esquemas

| | |
|--|----|
| 1.1. Observaciones encontradas por Pinnow para la formación de derivados de bencimidazol | 5 |
| 1.2. Meth-Cohn y Suschitzky (1972) | 6 |
| 1.3. Preston y Tennant (1972) | 6 |
| 1.4. Preston (1974) | 7 |
| 1.5. Livingstone y Tennant (1973) | 7 |
| 1.6. McFarlane y Smith (1987) | 8 |
| 1.7. Yang <i>et al.</i> (2005) | 8 |
| 1.8. Fouchard <i>et al.</i> (2005) | 9 |
| 1.9. Herrera Cano <i>et al.</i> (2016) | 9 |
| 1.10. Tautomerismo 1-hidroxi/3-óxido | 10 |
| 1.11. Bergstad y Bäckvall (1998) | 11 |
| 1.12. Copéret <i>et al.</i> (1998) | 11 |
| 1.13. Katritzky <i>et al.</i> (2001) | 12 |
| 1.14. Schulenberg y Archer (1965) | 12 |
| 1.15. Nikitina y Perevalov (2017) | 13 |
| 1.16. Preston y Tennant (1972) | 14 |
| 1.17. Smith y colaboradores (1988) | 14 |
| 1.18. Szczeciński y Bartusik (2002) | 15 |
| 1.19. Leitis y Crosby (1974) | 15 |
| 1.20. Buján y colaboradores (1996, 2004, 2006) | 16 |
| | |
| 3.1. Primer ejemplo publicado (1986) de síntesis orgánica asistida por microondas | 36 |
| 3.2. Formación de ácido cianúrico a partir de urea | 48 |
| 3.3. Calentamiento selectivo realizado por Raner (1995), Adaptado de Kappe (2009) | 49 |
| | |
| 4.1. Esquema de energía que representa la selectividad de la metodología | 65 |
| 4.2. Escalado mediante aumento del tamaño del reactor | 69 |

| | |
|---|-----|
| 4.3. Nitración a gran escala usando mesoreactores de vidrio | 70 |
| 4.4. Partes generales de un reactor de flujo continuo. | 74 |
| 4.5. Estrategias de síntesis en varias etapas. | 75 |
| 5.1. Reacción escogida para el estudio comparativo. | 85 |
| 5.3. Síntesis de <i>N</i> - <i>n</i> -butil-2,6-dinitroanilina (1) | 95 |
| 5.2. Síntesis de 1-cloro-2,6-dinitrobenceno (6) | 95 |
| 6.1. Método de síntesis de <i>N</i> -óxidos de bencimidazol desarrollado por el grupo. | 103 |
| 6.2. Esquema general del proceso "one-pot" en dos etapas realizado. | 105 |
| 7.1. Paso de síntesis que involucra la formación de un núcleo bencimidazol en un proceso de flujo continuo, y bendamustina, el producto final de interés. | 121 |
| 7.2. Esquema general de los dos pasos para la síntesis de <i>N</i> -óxidos de bencimidazol desarrollada en el grupo. | 122 |
| 7.3. Esquema general del proceso "one-pot two-step" presentado en el capítulo anterior | 122 |
| 7.4. Reacción de S_NAr y condiciones optimizadas. | 124 |
| 7.5. Reacción de ciclación, la segunda etapa del proceso. | 125 |
| 8.1. Mecanismo de formación de 7-nitro-2- <i>n</i> -propil-1 <i>H</i> -bencimidazol 3-óxido propuesto por Buján <i>et al.</i> | 140 |
| 8.2. Reacciones de ciclación esperadas de las anilinas <i>N</i> -sustituídas a partir de etanolamina y etilendiamina, ambas fallidas, obteniéndose en cambio el producto de ruptura para ambos casos. | 142 |
| 8.3. Síntesis llevada a cabo por Zhao <i>et al.</i> en 2012, explicada en 2015 por Zhang <i>et al.</i> | 143 |
| 8.4. Esquema general del método llevado a cabo para analizar los productos obtenidos. | 146 |
| 8.5. Intermediario en el cual se basaron los estudios teóricos, analizando los perfiles energéticos de las dos posibles vías, A y B. | 148 |
| 8.6. Posibles vías y productos de la reacción de 2-cloro-1,3-dinitrobenceno con triptamina. | 157 |

Acrónimos y Siglas

AE economía de átomos, *Atom Economy* 28, 29

BIY *build-it-yourself*, constrúyalo usted mismo 63, 73

BPM Buenas Prácticas de Manufactura 71

BPR *Back Pressure Regulator*, Regulador de Presión de Salida 75

CBM concentración bactericida mínima 131

CE eficiencia de carbono, *Carbon Efficiency* 33

CIM concentración inhibitoria mínima 131

CMR Carcinogénico, Mutagénico o tóxico para la Reproducción 104

DFT *Density Functional Theory*, Teoría del Funcional de la Densidad 151

DIY *do-it-yourself*, hágalo usted mismo 63

DMD dimetildioxirano 11

DMF *N,N*-dimetilformamida 13, 43, 97, 104, 106, 112, 121, 125

DMSO dimetilsulfóxido 13, 43

EATOS *Environmental Assessment Tool for Organic Synthesis*, herramienta de evaluación ambiental para síntesis orgánica 33, 177

EMY rendimiento efectivo de masa, *Effective Mass Yield* 33

EPA *Environmental Protection Agency*, Agencia de Protección Ambiental 24

EPW *Extreme Process Window*, Ventana de Procesos Extremos 69

- GABA** *γ-aminobutyric acid*, ácido *γ*-aminobutírico 143
- GC** *Gas Chromatography*, Cromatografía Gaseosa 63
- GSAI** *Green Star Area Index*, Índice de área de estrella verde 31
- HPLC** *High Performance Liquid Chromatography*, Cromatografía Líquida de Alta performance 63
- IEFPCM** *Integral Equation Formalism of Polarizable Continuum Model*, Formalismo de Ecuación Integrable para un Modelo Continuo Polarizable 151
- IFAs** Ingredientes Farmacéuticos Activos 62
- LCA** *Life Cycle Assessment*, Análisis de Ciclo de Vida 33, 73, 177
- MAOS** *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Síntesis Orgánica Asistida por Microondas 38, 39, 47, 86
- ME** eficiencia de masa, *Mass Efficiency* 33
- MTO** metil-trioxo renio (VII) 11
- NPW** ventana de nuevos procesos, *Novel Process Window* 69, 78
- PEEK** *polyetheretherketone*, polieteretercetona 134
- PFA** *perfluoroalkoxy*, perfluoroalcóxido 134
- PI** intensificación de procesos, *Process Intensification* 69
- S_NAr** Sustitución Nucleofílica Aromática 97, 104, 106, 107, 110, 125, 126, 128, 145
- t_R** tiempo de residencia 64, 69, 71, 72
- TLC** *Thin-layer Chromatography*, Cromatografía en capa fina 96, 146

Parte I

Marco Teórico

Introducción General

En esta primera parte se desarrollará una introducción general de los conceptos fundamentales para el desarrollo de la tesis y se expondrá el marco teórico necesario para analizar y comprender los resultados obtenidos. Esta primera parte se encuentra dividida en cuatro capítulos. El primero de ellos estará abocado a compilar los métodos de síntesis conocidos de la familia de compuestos trabajados en esta tesis, los *N*-óxidos de bencimidazol. El segundo capítulo presentará la química verde, con sus principios fundacionales y métricas, haciendo foco en las métricas aquí aplicadas. El capítulo tercero versará sobre el desarrollo de las microondas en la química orgánica, explicando los principios físicos que gobiernan dicho fenómeno, y presentando los distintos tipos de efectos del calentamiento por microondas reportados en bibliografía. Finalmente, el capítulo número cuatro, realizará una introducción a la tecnología de síntesis en flujo continuo. Allí se expondrán las particularidades de dicha técnica, analizando ventajas y ejemplos concretos reportados.

Capítulo 1

N-óxidos de bencimidazol

...this, is not meth.

Walter White, AKA Heisenberg. Breaking Bad

RESUMEN: Los compuestos heterocíclicos son compuestos muy interesantes debido a que presentan un amplio rango de aplicaciones. Dentro de este extenso grupo, se encuentran los bencimidazoles y sus derivados oxidados, los *N*-óxidos de bencimidazol. Por esto, es fundamental desarrollar métodos de obtención robustos y eficientes para sintetizarlos. En la presente tesis, se llevó a cabo la síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol mediante técnicas modernas, con la intención de desarrollar metodologías simples y sustentables. El presente capítulo tiene la finalidad de realizar una introducción general sobre esta familia de compuestos, mostrando los distintos tipos de síntesis que hasta el momento han sido reportados y comentando las aplicaciones más importantes que estos compuestos han demostrado tener.

1.1. Bencimidazoles

1.1.1. Introducción

Los compuestos heterocíclicos, o heterociclos, son compuestos orgánicos cíclicos en los que al menos uno de los componentes del ciclo es un elemento diferente al carbono. Entre los elementos más comunes presentes en heterociclos, encontramos nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclos conteniendo nitrógeno son

considerados estructuras privilegiadas en el desarrollo de drogas pues los restos *N*-heterocíclicos a menudo incrementan la solubilidad de los compuestos que los contienen y pueden facilitar la formación de sales, ambas propiedades son de importancia para la absorción oral y la biodisponibilidad.¹ Dentro de la familia de los compuestos *N*-heterocíclicos, encontramos a los bencimidazoles, compuestos pertenecientes a la familia de heterociclos condensados a un benceno, con carácter aromático conteniendo dos átomos de nitrógeno en el anillo pentagonal (Figura 1.1)

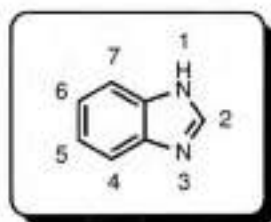


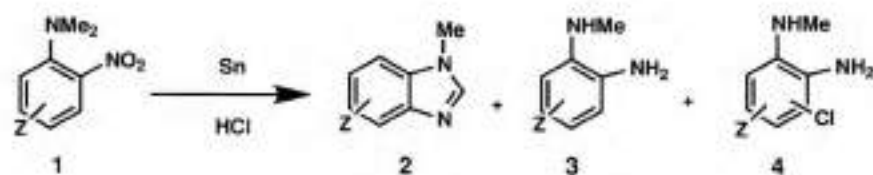
Figura 1.1: Núcleo bencimidazol con la correspondiente numeración utilizada en nomenclatura.

El núcleo bencimidazol forma parte de la estructura de la vitamina B12 y de otros productos farmacéuticos, de uso veterinario y fungicidas.² Compuestos derivados de bencimidazol tienen aplicación comercial en diversas áreas terapéuticas como antiulcerosos, anti-hipertensivos, antivirales, antifúngicos, antitumorales, anti-histamínicos y antibacterianos así como agentes antihelmínticos en medicina humana y veterinaria.³ Algunos 1-alcoxi-2-alkilbencimidazoles obtenidos a partir de 2-nitroanilinas presentaron actividad anti HIV-1.⁴ Otros, han mostrado actividad antagonista sobre receptores de quimiocina CXCR3, implicada en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple o la artritis reumatoidea.⁵ Otros bencimidazoles, fluorados en este caso, han sido empleados con fines industriales debido a que presentan actividad insecticida y herbicida.⁶ Más recientemente, incluso, esta familia de compuestos ha demostrado tener aplicabilidad como sales de litio para el desarrollo de baterías Li-Ion.⁷⁻⁹ El amplio espectro de aplicaciones que este tipo de compuestos posee, ha despertado el interés de numerosas investigaciones a fin de desarrollar métodos de síntesis de los mismos.

1.1.2. Métodos de síntesis de benzimidazoles

La gran mayoría de los métodos de síntesis de benzimidazoles se basan en reacciones de ciclación a partir de *o*-nitroanilinas. Por ejemplo, fue ampliamente desarrollada la síntesis de benzimidazol involucrando la condensación de *o*-fenilendiaminas con cetonas o con ácidos carboxílicos, o sus derivados tales como cloruros de ácidos, amidas o nitrilos.^{10,11} Estas reacciones de ciclación ocurren bajo fuertes condiciones ácidas o de deshidratación para dar el benzimidazol 2-sustituído. También fue reportada la ciclación de anilinas terciarias con un grupo amino en la posición *orto*, en solución de ácido trifluoroacético y peróxido de hidrógeno como agente oxidante, con buenos rendimientos de benzimidazoles, particularmente los que contaban con grupos tomadores de electrones en la posición *para* a la amina.¹²

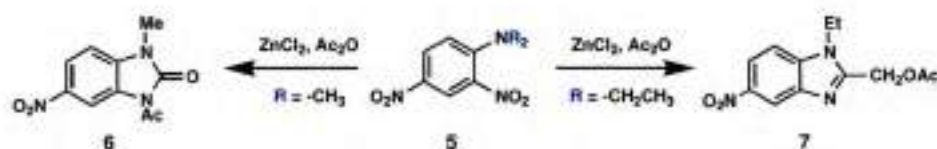
Pinnow fue el primero en observar la interacción entre el grupo nitro y el grupo amina terciaria. En unos trabajos reportados en 1895, él notó que durante la reducción de *o*-nitro-*(N,N)*-dimetil-anilinas (**1**) con estaño y ácido clorhídrico se producía 1-metilbenzimidazoles (**2**), junto con la amina (**3**) y el derivado clorado correspondiente (**4**) (Esquema 1.1). Pinnow propuso que los derivados de benzimidazol se originaban a partir de la reducción del grupo nitro a nitroso, seguido de la condensación con el grupo *N*-metilo. Observaciones similares fueron realizadas por Spiegel y Kaufmann a principios del siglo XX, y ya a mediados de siglo también por Nair y Adams, pero en todos los casos el rendimiento de benzimidazol fue bajo.¹²



Esquema 1.1: Observaciones encontradas por Pinnow para la formación de derivados de benzimidazol.

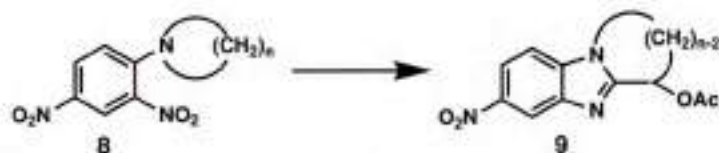
Esto motivó numerosas investigaciones a fin de mejorar las condiciones de síntesis a partir de *N*-alquil y *N,N*-dialquil-*o*-nitroanilinas usando como agentes reductores metales de transición, sulfito de sodio, trietilfosfito, hidruro de aluminio y litio u oxalato ferroso.^{3,12} Por otra parte, se encontró que las reacciones eran más eficientes a altas temperaturas que a temperatura ambiente.

Se demostró que por calentamiento de la *N,N*-dimetil-2,4-dinitroanilina **5** ($R = \text{CH}_3$) con cloruro de zinc en anhídrido acético se obtiene la *N*-acetilbenzimidazolona **6**; este mismo resultado se obtuvo para la *N,N*-dimetil-*o*-nitroanilina.¹² Lo más sorprendente fue que la *N,N*-diethyl-2,4-dinitroanilina **5** ($R = \text{CH}_2\text{CH}_3$) en las mismas condiciones se convirtió en 2-acetoximetilbenzimidazol **7** (Esquema 1.2). La formación de estos productos fue interpretada a través de un mecanismo general involucrando *N*-óxidos como intermediarios, los cuales serían acetilados por el anhídrido y por último se reordenarían para dar los productos de reacción.¹²



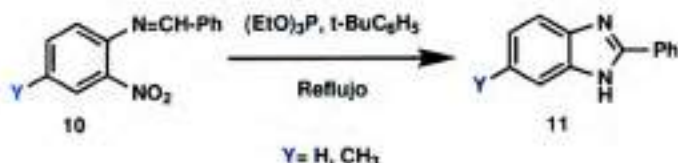
Esquema 1.2: Meth-Cohn y Suschitzky (1972).¹²

De igual manera, derivados de *o*-nitroanilina cíclicas (**8**), en iguales condiciones, también dan reacción de formación de benzimidazoles **9** con buenos rendimientos (68-87%) (Esquema 1.3).³

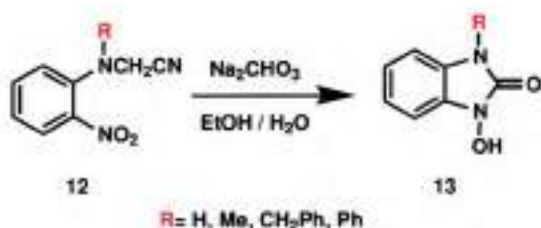


Esquema 1.3: Preston y Tennant (1972).¹³

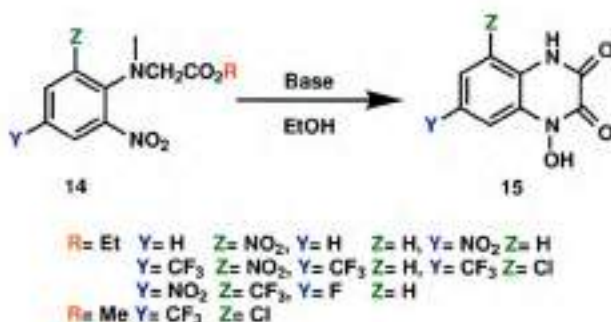
Otro método alternativo de ciclación reductiva emplea trietil fosfito a reflujo. De esta manera, permite que los derivados de *N*-benzilideno-2-nitroanilina **10** ($Y = \text{H}, \text{CH}_3$) sean convertidos en 2-fenilbenzimidazoles **11**, con un rendimiento de 47 y 33% respectivamente (Esquema 1.4).³

Esquema 1.4: Preston (1974).³

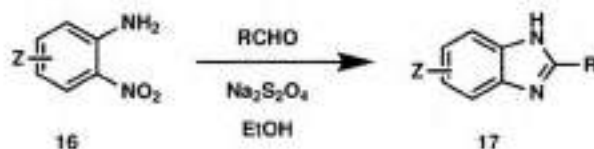
Por otra parte, reacciones catalizadas por bases en derivados de *o*-nitroanilinas en las que el nitrógeno del grupo amino es terciario, dan diferentes tipos de productos. Livingstone y Tennant, han demostrado que la ciclización catalizada por base de 2-nitroanilinoacetnitrilo *N*-sustituido 12 da como producto *N*-hidroxi-benzimidazolona 13. El método de síntesis reportado consiste en calentar 12 con una solución de carbonato de sodio en etanol acuoso, obteniéndose 13 con buenos rendimientos (77%), (Esquema 1.5).¹⁴

Esquema 1.5: Livingstone y Tennant (1973).¹⁴

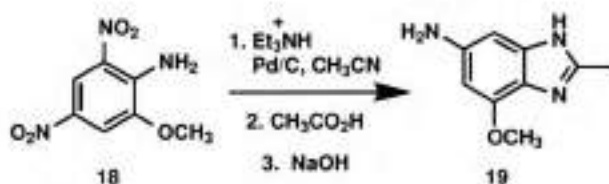
McFarlane, Smith y colaboradores han estudiado compuestos con otros grupos tomadores de electrones en el anillo aromático en este tipo de reacciones.^{15,16} La reacción de derivados del ester de *N*-(*o*-nitrofenil)sarcosina 14 con diferentes bases (etóxido o metóxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina) en etanol, a temperatura ambiente, fracasó como productora de bencimidazoles. El producto mayoritario en estas reacciones fue 1-hidroxi-4-metilquinoxalina-2,3-diona 15, junto con una variedad de productos mono y bicíclicos, como se muestra en el Esquema 1.6.

Esquema 1.6: McFarlane y Smith (1987).¹⁵

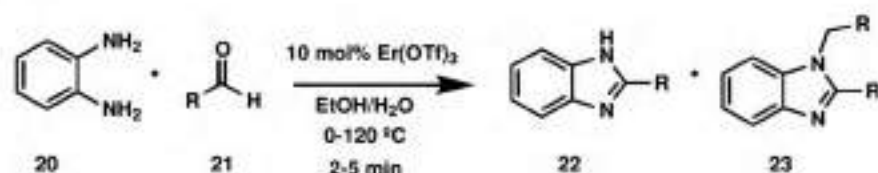
Más recientemente se informó la ciclización de diversos derivados de **16** tratados con aldehído y etanol en solución acuosa de tiosulfato de sodio, agente reductor eficiente, a 70°C por 5 horas. Los correspondientes bencimidazoles **17**, obtenidos vía ciclización reductiva, son los que se muestran en el Esquema 1.7.¹¹ Los rendimientos de reacción oscilaron entre 74% y 96% dependiendo del sustrato y el aldehído utilizados. De manera similar, usando la misma metodología pero en solución de dimetil sulfóxido-etanol, bencimidazoles *N*-sustituídos fueron eficientemente sintetizados, en un paso, a partir de las correspondientes nitroanilinas *N*-sustituídas.¹¹

Esquema 1.7: Yang *et al.* (2005).¹¹

Otro método de síntesis de bencimidazol a partir de dinitroanilinas, es el que se muestra en el Esquema 1.8, en el cual la reducción de ambos grupos nitro sucede simultáneamente con la formación de un anillo imidazol.¹⁷ En este trabajo, 2-metoxi-2,6-dinitroanilina **18** fue tratada con 10% Pd/C, trietilamina en acetonitrilo y ácido acético a temperatura de reflujo y bajo atmósfera de argón. Luego de llevar la reacción a reflujo con NaOH se obtuvo el 6-amino-4-metoxi-2-metil-1*H*-bencimidazol **19** con un 68% de rendimiento.

Esquema 1.8: Fouchard *et al.* (2005).¹⁷

Las bases utilizadas en los métodos de síntesis de bencimidazoles no han variado mucho a través del tiempo, sin embargo, en los últimos años, los métodos de síntesis han apuntado a la obtención de bencimidazoles de manera más rápida y sustentable. Recientemente, Herrera Cano y colaboradores han desarrollado una síntesis de derivados de bencimidazol a partir de *o*-amino-anilinas con diferentes aldehídos.¹⁸ Utilizando este método, con temperaturas comprendidas entre 0 y 120 °C, y en tiempos menores a 5 min, pudieron obtener productos de doble condensación de manera selectiva al utilizar triflato de erbio ($\text{Er}(\text{OTf})_3$) como catalizador (Esquema 1.9). Sin la utilización del catalizador, obtuvieron más selectivamente productos de la mono-condensación. Estas reacciones fueron llevadas a cabo utilizando etanol y agua como solventes.

Esquema 1.9: Herrera Cano *et al.* (2016).¹⁸

1.2. N-óxidos de bencimidazol

1.2.1. Introducción

Los imidazoles y bencimidazoles *N*-oxidados y *N*-hidroxi sustituidos son compuestos muy interesantes debido a su potencial actividad biológica. Ya en 1972, al principio de los estudios con este tipo de compuestos, se encontró que podían



Esquema 1.10: Tautomerismo 1-hidroxi/3-óxido

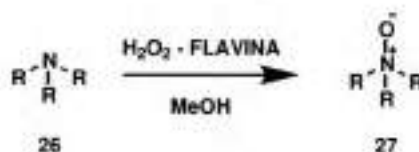
actuar como herbicidas, bacteriostáticos, insecticidas, anihelmínticos, nematocidas y coccidiostáticos.¹⁹

El interés en la búsqueda de compuestos biológicamente activos conteniendo *N*-óxidos y *N*-hidroxi imidazoles y bencimidazoles en sus estructuras, continúa aun en el siglo XXI. Así, recientemente esta familia de compuestos ha mostrado actividad antiprotozoaria,^{20,21} antiviral,²²⁻²⁴ y antitumoral.²⁵⁻²⁷ Además, han mostrado actividad antiparasitaria contra *Leishmania* spp. y *Trypanosoma cruzi*,²⁸⁻³⁰ este último responsable del Mal de Chagas, enfermedad endémica de nuestra región, que hasta la fecha es tratada con drogas bastante inespecíficas que pueden dar lugar a efectos laterales severos.³⁰ Por último, algunos *N*-óxidos han mostrado tener actividad herbicida³¹ y otros ser potenciales inhibidores selectivos de varias quinasas.³²

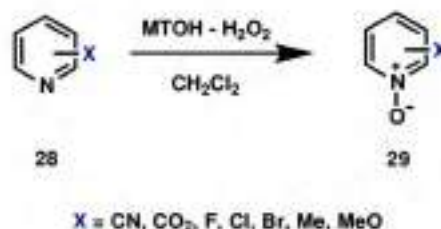
Además de las aplicaciones que ofrecen, los *N*-óxidos son objeto de interés para estudios teóricos. Uno de los aspectos más atractivos es que presentan un tautomerismo prototrópico característico de 1-hidroxi-imidazoles (Esquema 1.10).³³ Los 1-hidroxi imidazoles y bencimidazoles pueden existir tanto en su forma 1-hidroxi (24) o bien como 3-óxido (25).

1.2.2. Métodos de síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol

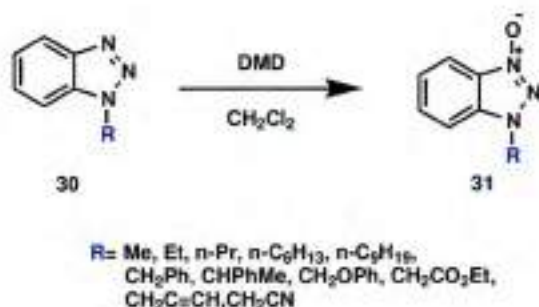
Existen reportes de oxidaciones directas de diversas aminas para dar los correspondientes *N*-óxidos. Así por ejemplo, la oxidación de aminas terciarias alifáticas 26 a *N*-óxidos de aminas 27 en metanol se desarrolló por un método suave y eficiente empleando H_2O_2 . La reacción fue catalizada por una flavina, *N*¹,*N*⁵-dialquilada, análoga al cofactor flavina que interviene en muchas reacciones redox biológicas, tal como se muestra en el Esquema 1.11.³⁴

Esquema 1.11: Bergstad y Bäckvall (1998).³⁴

Otro método para la N-oxidación de piridinas **28** al correspondiente N-óxido **29** es el mostrado en el Esquema 1.12.³⁵ El proceso es catalizado por metil-trioxo renio (VII) (MTO) con 30% H₂O₂ acuoso en diclorometano a 24°C. Se obtuvieron rendimientos de producto aislado **29** de 80-90%. Las piridinas 3- y 4-X, a pesar de su naturaleza electrónica, dan altos rendimientos de los correspondientes N-óxidos usando sólo 0,2-0,5 mol% de MTO; mientras que las piridinas 2-X requieren 5 mol% de MTO para obtener altos rendimientos de **29**.

Esquema 1.12: Copéret *et al.* (1998).³⁵

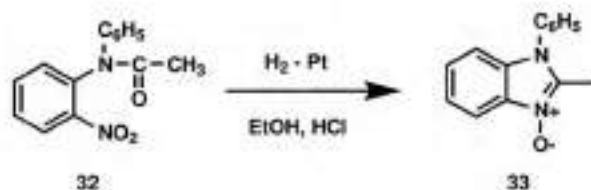
En otro reporte de oxidaciones directas, se estudió la reacción de derivados de 1-alkilbenzotriazoles **30** con dimetildioxirano (DMD), un conocido agente oxidante para N-oxidación de piridinas, iminas y aminas terciarias. Dicha oxidación se llevó a cabo en solución de diclorometano para dar el correspondiente 1-alkilbenzotriazol 3-óxido **31**, como se muestra en el Esquema 1.13.³⁶ La reacción es altamente eficiente en compuestos con sustituyentes alquílicos o arilalquílicos. Sin embargo, el rendimiento fue menor en compuestos sustituidos con grupos tomadores de electrones (R= CH₂CO₂Et, CH₂CCH, CH₂CN).



Esquema 1.13: Katritzky *et al.* (2001).³⁶

A pesar de este tipo de reportes de *N*-oxidaciones, no hay ejemplos reportados de oxidación directa de este tipo de compuestos para producir *N*-óxidos de bencimidazol y la síntesis de esta familia de compuestos sólo se puede llevar a cabo por medio de ciclaciones de forma indirecta. El primer informe sobre la síntesis de 1-hidroxibencimidazoles fue hecho por Niementowski en 1910, quien redujo *o*-nitroacetanilina con sulfito de amonio para obtener 1-hidroxi-2-metilbencimidazol.³⁷ Años más tarde, Fries y Reity, en 1937, fueron capaces de efectuar esta reducción más eficientemente con hiposulfito de sodio. Finalmente, a partir de la década del 60, la síntesis de estos compuestos a partir de derivados *N*-sustituidos de 2-nitroanilinas se desarrolló por varios métodos, los cuales involucraban reacciones catalizadas por bases o ácidos, fotoquímicas o térmicas.³⁷

Entre los métodos reportados, se encuentra el de Schulenberg y Archer, que consiste en la hidrogenación catalizada por platino de 2-nitro-*N*-fenilacetanilida **32** en solución de etanol-ácido clorhídrico para la obtención del 2-metil-1-fenilbencimidazol 3-óxido **33** con un rendimiento de reacción del 57%.³⁸ (Esquema 1.14)



Esquema 1.14: Schulenberg y Archer (1965).³⁸

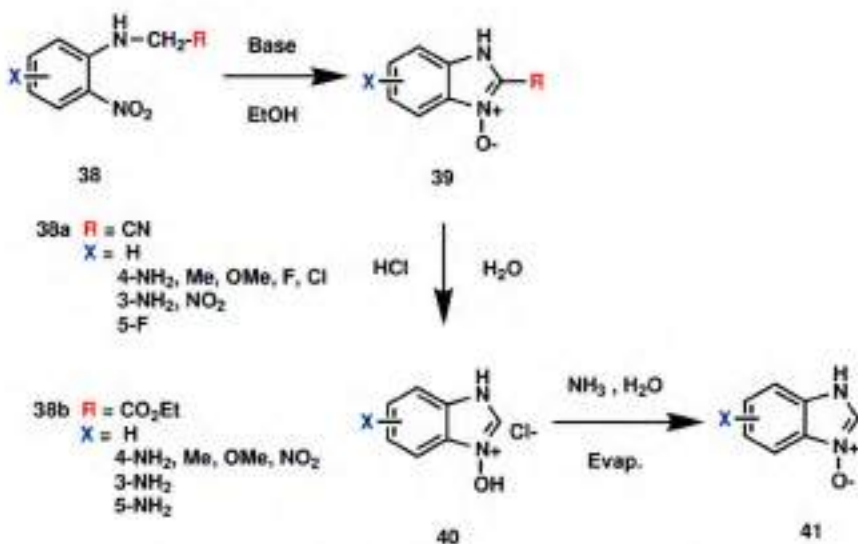
Varios trabajos han reportado la síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol a través de reacciones de ciclación de derivados de *o*-nitroanilinas (**34**) promovidas por bases.³³ (Esquema 1.15) Como bases para este tipo de reacciones, se han utilizado alcóxidos de sodio en sus respectivos alcoholes, carbonato de potasio en etanol, soluciones acuosas de bases inorgánicas, hidruro de sodio y piperidina en etanol. Este método aumenta el espectro de posibilidades para la preparación de *N*-óxidos de bencimidazol sustituidos, incluyendo productos con una distribución asimétrica de sustituyentes sobre el anillo de benceno.



Esquema 1.15: Nikitina y Perevalov (2017).³³

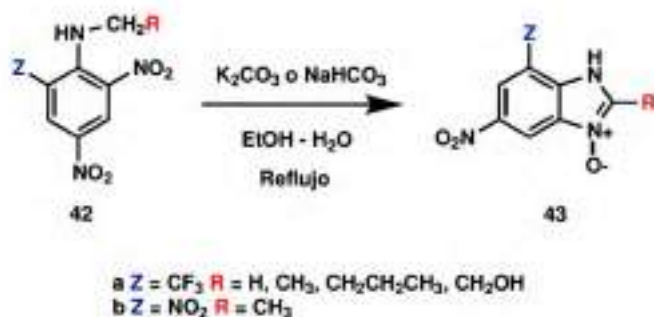
La conversión catalizada por base también fue desarrollada para la síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol **37** a partir de 2,4-dinitrofenilaminoalquenos **36** (Esquema 1.16).¹³ Los rendimientos de esta reacción fueron muy buenos (70-80%) cuando la reacción se llevó a cabo en solventes polares como dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF) o metanol.

Asimismo, en una serie de trabajos de McFarlane y Smith, se informa un método general para la ciclación en medio básico de una variedad de derivados de 2-nitroanilinas **38** con sustituyentes tomadores de electrones en posición β al grupo amino y diferentes sustituyentes en posición 3, 4 y 5 del anillo aromático.³⁹⁻⁴¹ En el Esquema 1.17, se muestran los pasos de síntesis de los correspondientes *N*-óxidos

Esquema 1.16: Preston y Tennant (1972).¹³Esquema 1.17: Smith y colaboradores (1988).³⁹⁻⁴¹

de bencimidazol sin sustituyentes en el C(2). El método de ciclación consiste en calentar **38** en medio básico y etanol por 2 horas, obtener el *N*-óxido de bencimidazol 2-sustituido **39** en un primer paso, el cual luego de una hidrólisis en medio ácido a reflujo por 4 horas proporciona el derivado clorohidrato **40**, que por una reacción con solución acuosa de amoníaco y posterior evaporación, da lugar a la formación del *N*-óxido **41**.

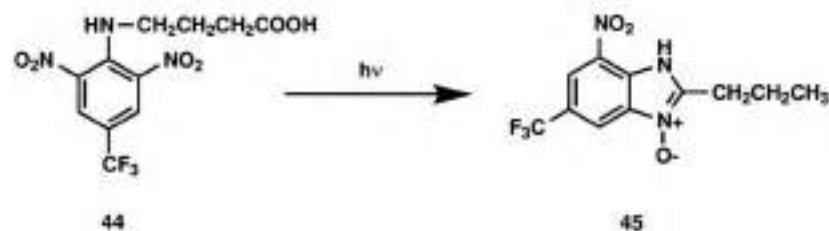
Otro método informado es el desarrollado por Szczeciński y Bartusik. El mismo consiste en la ciclización de *N*-alquil-2,4-dinitro-6-trifluorometilanilinas **42a** y *N*-metil-2,4,6-trinitroanilina **42b** en 50% etanol-agua con K₂CO₃ o NaHCO₃ a

Esquema 1.18: Szczeciński y Bartusik (2002).⁴²

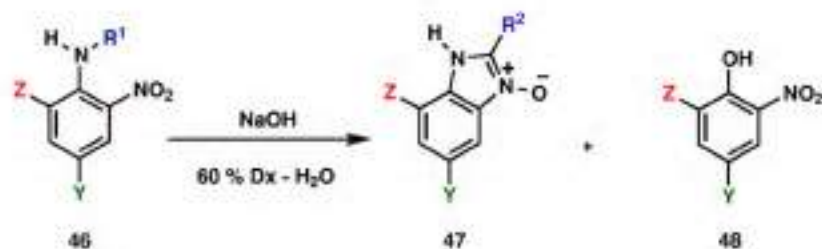
temperatura de reflujo por 1 hora, formando los correspondientes *N*-óxidos de bencimidazol **43a** y **43b**, respectivamente, con rendimientos del 80% (Esquema 1.18).⁴²

Por otra parte, se informó la síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol por fotólisis en solución de ácido clorhídrico en metanol-agua. La reacción se llevó a cabo por ciclación de 1-amino-2-nitrobenzeno con pirrolidina, piperidina o morfolina como grupo amino.⁴³

En estudios fisico-químicos de degradación fotoquímica de *o*-nitroanilinas, también se detectaron productos de ciclación.^{44,45} Por ejemplo, se encontró este tipo de producto en la reacción de ácido *N*-(2,6-dinitro-4-trifluorometilfenil)-2-aminobutírico **44** en 0,5% p/v de ácido acético. Luego de 1 hora de irradiación, se detectó el producto el 7-nitro-2-*n*-propil-5-trifluorometil-1*H*-bencimidazol 3-óxido **45**, como se puede observar en el Esquema 1.19.⁴⁴

Esquema 1.19: Leitis y Crosby (1974).⁴⁴

Finalmente, nuestro equipo de trabajo ha desarrollado un eficiente método de síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol por ciclación de derivados *N*-alquílicos de 2-nitroanilinas (Esquema 1.20), el cual consiste en calentar a reflujo en medio básico en 60 % 1,4-dioxano-agua a la nitroanilina. Esta metodología resulta superior a otros procesos descritos anteriormente, ya que la reacción puede llevarse a cabo en un solvente con alto contenido de agua, se desarrolla en un solo paso sin necesidad de aislar intermediarios, se requieren tiempos de reacción más cortos, generalmente se obtienen mejores rendimientos (de 62 a 95%) y es aplicable a anilinas secundarias con sustituyentes tanto atractores como donores de electrones en la cadena alquílica. Por este método se sintetizaron varios *N*-óxidos de bencimidazol no descritos anteriormente.⁴⁶⁻⁴⁸ En algunos casos se observa competencia con la reacción de sustitución del grupo amino para dar el correspondiente fenol; el rendimiento varía dependiendo de los sustituyentes sobre el anillo o la cadena alquílica, la concentración de la base y el porcentaje de dioxano en el medio de reacción. Adicionalmente, fue posible proponer un mecanismo para la formación de esta clase de *N*-óxidos de bencimidazol mediante estudios cinéticos.⁴⁸⁻⁵⁰



$R^1 = n\text{-Bu, } n\text{-Pr, CH}_2\text{COOH, CH(CH}_3\text{)COOH, CH}_2\text{CH}_2\text{COOH, CH}_2\text{(CH}_2\text{)}_2\text{COOH}$

$Z = \text{H, NO}_2, \text{CF}_3$

$Y = \text{H, NO}_2, \text{CF}_3$

$R^2 = n\text{-Pr, Et, H, CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

Esquema 1.20: Buján y colaboradores (1996, 2004, 2006).⁴⁶⁻⁴⁸

Bibliografía

- [1] Xu, W.; Fu, H. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 3846–3852.
- [2] Gilchrist, T. L.; Escalona, H.; Hernández, A.; Castillo, R. *Química heterocíclica*, 2nd ed.; Addison-Wesley Iberoamericana: Wilmington (Delaware, E.U.A.) ; 1995; p 401.
- [3] Preston, P. N. *Chemical Reviews* **1974**, *74*, 279–314.
- [4] Gardiner, J. M.; Loynes, C. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11515–11530.
- [5] Hayes, M. E.; Wallace, G. A.; Grongsaard, P.; Bischoff, A.; George, D. M.; Miao, W.; McPherson, M. J.; Stoffel, R. H.; Green, D. W.; Roth, G. P. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 1573–1576.
- [6] Kobayashi, M.; Uneyama, K. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 3902–3905.
- [7] Scheers, J.; Johansson, P.; Szczeciński, P.; Wiczorek, W.; Armand, M.; Jacobsson, P. *Journal of Power Sources* **2010**, *195*, 6081–6087.
- [8] Niedzicki, L.; Oledzki, P.; Bitner, A.; Bukowska, M.; Szczeciński, P. *Journal of Power Sources* **2016**, *306*, 573–577.
- [9] Wang, F. M.; Pradanawati, S. A.; Yeh, N. H.; Chang, S. C.; Yang, Y. T.; Huang, S. H.; Lin, P. L.; Lee, J. F.; Sheu, H. S.; Lu, M. L.; Chang, C. K.; Ramar, A.; Su, C. H. *Chemistry of Materials* **2017**, *29*, 5537–5549.
- [10] Ramaiah, K.; Grossert, J. S.; Hooper, D. L.; Dubey, P. K.; Ramanatham, J. *Journal of the Indian Chemical Society* **1999**, *76*, 140–144.
- [11] Yang, D.; Fokas, D.; Li, J.; Yu, L.; Baldino, C. M. *Synthesis* **2005**, 47–56.
- [12] Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1972**, *14*, 211–278.

- [13] Preston, P. N.; Tennant, G. *Chemical Reviews* **1972**, *72*, 627–677.
- [14] Livingstone, D. B.; Tennant, G. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1973**, 96–97.
- [15] McFarlane, M. D.; Smith, D. M. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 6363–6366.
- [16] Collins, P. A.; McFarlane, M. D.; Mackie, R. K.; Smith, D. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7887–7898.
- [17] Fouchard, D. M.; Tillekeratne, L. M.; Hudson, R. A. *Synthesis* **2005**, 17–18.
- [18] Herrera Cano, N.; Uranga, J. G.; Nardi, M.; Procopio, A.; Wunderlin, D. A.; Santiago, A. N. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2016**, *12*, 2410–2419.
- [19] Allan, G. G.; Chopra, C. S.; Mattila, T. *Pesticide Science* **1972**, *3*, 153–159.
- [20] Aguirre, G.; Boiani, M.; Cerecetto, H.; Gerpe, A.; González, M.; Sainz, Y. E.; Denicola, A.; De Ocariz, C. O.; Nogal, J. J.; Montero, D.; Escario, J. A. *Archiv der Pharmazie* **2004**, *337*, 259–270.
- [21] Da Silva, R. B.; Loback, V. B.; Salomão, K.; De Castro, S. L.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M.; Costa, T. E. M. M.; Penido, C.; De Oliveira Henriques, M. D. G. M.; Carvalho, S. A.; Da Silva, E. F.; Fraga, C. A. M. *Molecules* **2013**, *18*, 3445–3457.
- [22] Bowser, T. E.; Bartlett, V. J.; Grier, M. C.; Verma, A. K.; Warchol, T.; Levy, S. B.; Alekshun, M. N. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 5652–5655.
- [23] Kim, O. K.; Garrity-Ryan, L. K.; Bartlett, V. J.; Grier, M. C.; Verma, A. K.; Medjanis, G.; Donatelli, J. E.; Macone, A. B.; Tanaka, S. K.; Levy, S. B.; Alekshun, M. N. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 5626–5634.
- [24] Grier, M. C.; Garrity-Ryan, L. K.; Bartlett, V. J.; Klausner, K. A.; Donovan, P. J.; Dudley, C.; Alekshun, M. N.; Ken Tanaka, S.; Draper, M. P.; Levy, S. B.; Kim, O. K. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20*, 3380–3383.
- [25] Richardson, M. L.; Crougton, K. A.; Matthews, C. S.; Stevens, M. F. G. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 4105–4108.
- [26] Alp, M.; Göker, H.; Ozkan, T.; Sunguroglu, A. *Archives of Pharmacal Research* **2014**, *37*, 580–587.
- [27] Szewczuk, M.; Boguszewska, K.; Żebrowska, M.; Balcerczak, E.; Stasiak, M.; Świątkowska, M.; Błaszczak-Świątkiewicz, K. *Tumor Biology* **2017**, *39*, 1–10.

- [28] Boiani, M.; Boiani, L.; Denicola, A.; Torres De Ortiz, S.; Serna, E.; Vera De Bilbao, N.; Sanabria, L.; Yaluff, G.; Nakayama, H.; Rojas De Arias, A.; Vega, C.; Rolan, M.; Gómez-Barrio, A.; Cerecetto, H.; González, M. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 3215–3224.
- [29] Boiani, M.; Cerecetto, H.; González, M.; Gasteiger, J. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2008**, *48*, 213–219.
- [30] Gerpe, A.; Boiani, L.; Hernández, P.; Sortino, M.; Zacchino, S.; González, M.; Cerecetto, H. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 2154–2164.
- [31] Witschel, M. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 4221–4229.
- [32] Dimova, D.; Iyer, P.; Vogt, M.; Totzke, F.; Kubbutat, M. H. G.; Schächtele, C.; Laufer, S.; Bajorath, J. *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 11067–11071.
- [33] Nikitina, P. A.; Perevalov, V. P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2017**, *53*, 123–149.
- [34] Bergstad, K.; Bäckvall, J.-E. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 6650–6655.
- [35] Copéret, C.; Adolfsson, H.; Khuong, T.-A. V.; Yudin, A. K.; Sharpless, K. B. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 1740–1741.
- [36] Katritzky, A. R.; Maimait, R.; Denisenko, S. N.; Steel, P. J.; Akhmedov, N. G. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 5585–5589.
- [37] DeStevens, G.; Brown, A. B.; Rose, D.; Chernov, H.; Plummer, A. J. *Journal of Medicinal Chemistry* **1967**, *10*, 211–214.
- [38] Schulenberg, J. W.; Archer, S. *The Journal of Organic Chemistry* **1965**, *30*, 1279–1281.
- [39] Harvey, I. W.; McFarlane, M. D.; Moody, D. J.; Smith, D. M. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1988**, 681–689.
- [40] Harvey, I. W.; McFarlane, M. D.; Moody, D. J.; Smith, D. M. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1988**, 1939–1943.
- [41] McFarlane, M. D.; Moody, D. J.; Smith, D. M. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1988**, *1*, 691–696.
- [42] Szczeciński, P.; Bartusik, D. *Journal of Chemical Research* **2002**, *2002*, 84–85.
- [43] Fielden, R.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Tetrahedron Letters* **1970**, *11*, 1229–1234.

- [44] Leitis, E.; Crosby, D. G. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1974**, *22*, 842–848.
- [45] Sarmiento Tagle, M. G.; Salum, M. L.; Buján, E. I.; Argüello, G. A. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2005**, *4*, 869–875.
- [46] Buján de Vargas, E. I.; Cañas, A. I. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 767–770.
- [47] Buján, E. I.; Salum, M. L. *Canadian Journal of Chemistry* **2004**, *82*, 1322–1327.
- [48] Buján, E. I.; Salum, M. L. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2006**, *19*, 187–195.
- [49] Buján, E. I.; Cañas, A. I.; de Rossi, R. H. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2001**, 1973–1977.
- [50] Salum, M. L.; de Rossi, R. H.; Buján, E. I. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, *2007*, 2164–2174.

Capítulo 2

Química Verde

Desde que se llegó a este punto, hemos asistido a una transformación irreversible de nuestra relación con la naturaleza gracias a los éxitos de la ciencia moderna

Ilya Prigogine

RESUMEN: Al hablar de industria química, la opinión pública automáticamente la asocia a contaminación y peligros. Estas ideas sin duda tienen asidero, debido a que, históricamente, los procesos químicos han sido altamente contaminantes. Sin embargo, desde hace unos años la concientización acerca del cuidado del medioambiente y la salud también ha tenido un impacto notable sobre la química. En este contexto, surge la química verde como disciplina focalizada, ya no tanto en procesos con altos rendimientos, sino además sustentables. Por este motivo, el desarrollo de este trabajo fue orientado en la mejora de procesos a fin de llevarlos a cabo de manera más sustentables. En el presente capítulo se hace una presentación de la química verde, con sus definiciones fundacionales y los principios en los cuales se asienta. Adicionalmente, se explican algunas métricas y guías de selección que fueron utilizadas en el presente trabajo de tesis, a fin de analizar de que la aplicación los procesos llevadas a cabo sea realmente de manera sustentable.

2.1. Introducción

Actualmente existe un reconocimiento social generalizado sobre la necesidad de generar procesos químicos industriales de menor impacto ambiental. Esta tendencia que recibió el nombre de "Química Verde" (*Green Chemistry* en inglés) o "química sustentable", propone un cambio en el paradigma tradicional en los conceptos de eficiencia de un proceso que se focalizaban en la maximización del rendimiento. Si bien el término química verde fue acuñado a principios de los noventa por la EPA (*Environmental Protection Agency*, Agencia de Protección Ambiental) de Estados Unidos, esto no implica que con anterioridad no se hayan realizado investigaciones al respecto, simplemente que no se las reconocía bajo ese nombre.

Una definición posible para la química verde podría ser "la *Química Verde es aquella que utiliza eficientemente la materia prima (preferentemente renovable), elimina los desechos y evita el uso de reactivos tóxicos o peligrosos durante todo el proceso*".¹ Paul Anastas, el principal pionero en la temática en EEUU, señala que lo principal es el diseño de productos y procesos ambientalmente benignos pensados así desde su génesis. Las definiciones engloban los principios sobre los cuales se basa la práctica de la química verde.

2.2. Principios en química verde

Si bien las acciones sustentables que uno puede llevar a cabo en un laboratorio pueden parecer obvias, algunos autores se han tomado el trabajo de pensar y elaborar listas de principios que condensan todo este tipo de acciones. Estas listas de principios sirven como guía a químicos e ingenieros para llevar a cabo acciones sustentables en torno a los procesos que éstos desarrollen.

2.2.1. Los 12 principios de la química verde

La primera guía de principios de química verde propuesta fue realizada por Anastas y Warner en 1998.² Ésta ha servido de puntapié inicial para el desarrollo de otros principios que fueron desarrollados más adelante y de variadas métricas de química verde:

- 1) **Prevención:** Evitar la producción de un residuo antes que tratar de remediarlo una vez que se haya generado.
- 2) **Economía atómica:** Diseñar métodos de síntesis de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso.
- 3) **Síntesis química menos peligrosa:** Diseñar métodos de síntesis que utilicen y

generen sustancias que tengan poca o nula toxicidad, tanto para el hombre como para el medioambiente.

- 4) **Diseño de químicos más seguros:** Diseñar productos químicos de manera que mantengan su eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.
- 5) **Solventes y auxiliares más seguros:** Evitar el uso de sustancias auxiliares (disolventes, reactivos de separación, etc.), y en el caso de que se utilicen, procurar que sean lo más inocuas posible.
- 6) **Diseño para la eficiencia energética:** Reducir al mínimo los requerimientos energéticos, realizando preferentemente reacciones a temperatura y presión ambiente.
- 7) **Uso de recursos renovables:** Utilizar preferentemente materia prima de fuentes renovables siempre que sea técnica y económicamente viable.
- 8) **Reducción de derivados:** Evitar la formación de derivados como el uso de grupos de protección/desprotección.
- 9) **Catálisis:** Emplear catalizadores (lo más selectivos posible) en vez de reactivos estequiométricos.
- 10) **Diseño para la degradación:** Diseñar productos químicos de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medioambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.
- 11) **Análisis en tiempo real:** Desarrollar metodologías analíticas que permitan monitorear y controlar en tiempo real un proceso, previniendo la formación de sustancias peligrosas.
- 12) **Química segura para prevenir accidentes:** Elegir las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el potencial de accidentes químicos, como emanaciones, explosiones e incendios.

2.2.2. Los 12 principios de la ingeniería verde

Luego de proponer los 12 principios fundacionales de la química verde, se encontraron con la necesidad de repensar las prácticas en las industrias químicas, pero más enfocados en los procesos globales, relacionando temas como la minimización de residuos o el aumento del reciclado. Años más tarde, Anastas y Zimmerman propusieron los 12 principios de la ingeniería verde.³ Estos principios proveen un marco de trabajo a científicos e ingenieros para desarrollar nuevos materiales, productos, procesos y sistemas, benignos para la salud humana y el medioambiente. Un diseño basado en estos principios permite ir más allá de los

límites de calidad y seguridad propuestos por la ingeniería, para también considerar factores ambientales, económicos y sociales. Estos principios se pueden resumir de la siguiente manera:

- 1) **Inherente mejor que circunstancial:** Los diseñadores necesitan esforzarse para asegurar que todo el material y fuentes de energía utilizados y producidos son inherentemente no peligrosos en la medida de lo posible.
- 2) **Prevención mejor que tratamiento:** Es mejor prevenir la producción de residuos que tratarlos o limpiarlos luego de que éstos son formados.
- 3) **Diseño para separación:** Las operaciones de separación y purificación deben ser diseñadas para minimizar el consumo de energía y el uso de materiales.
- 4) **Maximizar eficiencia:** Productos, procesos y sistemas deben ser diseñados para maximizar la eficiencia de masa, energía, espacio y tiempo.
- 5) **Producir por demanda mejor que por oferta:** Productos, procesos y sistemas deben ser diseñados en pos de la necesidad de producción en lugar del deseo de consumo, desde el punto de vista de energía y materiales.
- 6) **Conservar complejidad:** La entropía y complejidad inherente a un producto debe ser vista como una inversión a la hora de tomar una decisión sobre el reciclado, reutilizado o descarte.
- 7) **Durabilidad mejor que inmortalidad:** La durabilidad del producto, y no la inmortalidad del mismo, debe ser un objetivo del diseño final.
- 8) **Satisfacer necesidad minimizando exceso:** No diseñar para soluciones globales, sino diseñar considerando soluciones puntuales.
- 9) **Minimizar diversidad de materiales:** La diversidad de materiales en productos multicomponentes debe ser minimizada a fin de promover el desmontaje y retener valor.
- 10) **Integrar materiales y fuentes de energía locales:** El diseño de productos, procesos y sistemas deben incluir integración e interconectividad con flujos de energía y materiales disponibles.
- 11) **Diseñar para reutilización luego de vida útil:** Productos, procesos y sistemas deben estar diseñados para poder ser usados luego del período para el que fueron creados.
- 12) **Renovable mejor que desechable:** Los materiales y energía de partida deben ser renovables en lugar de no-renovables.

2.2.3. Otros principios

Si bien los ya mencionados son los principios más populares y conocidos, cabe mencionar que otros autores han propuesto ideas complementarias o series de principios adicionales a los propuestos por Anastas. Por ejemplo, Tang *et al.* han propuesto dos reglas mnemotécnicas para facilitar el aprendizaje de los principios de la química verde y de la ingeniería verde. A partir de la palabra PRODUCTIVELY (del inglés, productivamente), cada letra corresponde a la inicial de una oración por cada uno de los principios de la química verde.⁴ Años más tarde, hicieron lo mismo con los principios de la ingeniería verde, con la palabra IMPROVEMENTS (mejoras).⁵

Neil Winterton propuso también 12 principios de química verde complementarios, apuntados a acciones más pragmáticas a la hora de llevar a cabo un proceso:

1. Identificar y cuantificar los productos secundarios.
2. Reportar conversiones, selectividades y productividades.
3. Establecer el balance de masa completo del proceso.
4. Medir pérdidas de catalizadores y solventes en el aire y efluentes acuosos.
5. Investigar la termoquímica básica del proceso.
6. Anticipar limitaciones de transferencia de calor y masa.
7. Consultar a ingenieros químicos o de procesos.
8. Considerar los efectos del proceso global en la elección de la química a realizar.
9. Aplicar métricas de sustentabilidad y ayudar a desarrollarlas.
10. Cuantificar y minimizar el uso de servicios (agua, electricidad, etc.).
11. Reconocer dónde seguridad y minimización de residuos es incompatible.
12. Monitorear, reportar y minimizar los residuos de laboratorio emitidos.

2.3. Métricas de química verde

Si bien puede haber un común acuerdo general en qué metodologías, solventes o reactivos evitar, la comparación entre una síntesis u otra para un determinado producto puede ser un tanto subjetiva. Por este motivo, casi desde el mismo momento en que se empezó a hablar de la química verde como una disciplina, se desarrollaron distintos parámetros o métricas con el objeto de comparar distintos aspectos de la química verde. A continuación, se describen algunos de ellos.

2.3.1. Factor E

Introducida por Sheldon en 1992,^{6,7} es una medida de la cantidad de desperdicio que se produce, en relación a la masa de producto útil. El cálculo de este parámetro es una forma rápida de evaluar un proceso basado en cuánto desecho se genera.

$$E = \frac{(\text{masa de reactivos}) - (\text{masa de producto})}{(\text{masa de producto})} \quad (2.1)$$

Así, por ejemplo, el cálculo de E para dos posibles vías de un mismo proceso que involucran catálisis homogénea y heterogénea muestra que la generación de residuo en el proceso heterogéneo es 30 veces menor. En general, la industria que mayor cantidad de desechos genera es la farmacéutica con valores de E que pueden estar por encima de 100 (Tabla 2.1). Es un parámetro donde se tiene en cuenta el rendimiento, pérdida de solvente, reactivos auxiliares utilizados en el proceso, y en principio, el combustible consumido (aunque muchas veces es difícil de cuantificar, por eso no es tenido en cuenta). Habitualmente, lo único que no se incluye en el cálculo es el agua. Por ejemplo, en un sistema acuoso, las sales inorgánicas y demás compuestos disueltos son tenidos en cuenta, pero el agua se excluye del cálculo. Esto se debe a los particularmente altos valores de E que se obtienen en sistemas acuosos que hacen dificultosa la comparación entre procesos. Un factor E alto implica mayor cantidad de desechos, y por consiguiente, mayor impacto ambiental. El valor ideal para un procedimiento es $E = 0$. A menos que se tengan datos precisos del proceso, conocer la cantidad exacta de desperdicios puede ser complicado, y generalmente, los desarrollos realizados en laboratorios presentan un E más alto que en el ámbito industrial donde ciertos solventes y reactivos pueden ser reutilizados.

Tabla 2.1: Factores E en la industria química.⁷

| Industria | Toneladas por año | Factor E (kg residuo por kg de producto) |
|------------------|-------------------|--|
| Petroquímica | $10^6 - 10^8$ | <0,1 |
| Química a granel | $10^4 - 10^6$ | <1-5 |
| Química fina | $10^2 - 10^4$ | 5-50 |
| Farmacéutica | $10 - 10^3$ | 25 - >100 |

2.3.2. Economía de átomos

La economía de átomos, *Atom Economy* (AE) fue introducida por Trost en 1991.⁸ Esta métrica evalúa cuántos átomos de reactivos se encuentran en el producto final y da una idea de la eficiencia de conversión en términos de los átomos involucrados. De esta manera, la AE tiene una relación directa con el principio número 2 de los planteados por Anastas y Werner. Algunas reacciones, por

cuestiones intrínsecas, nunca alcanzan el 100% de AE aun cuando su rendimiento sea alto. Tal es el caso de reacciones de eliminación o de hidrólisis.

$$AE(\%) = \left(\frac{PM \text{ producto}}{\sum PM \text{ reactivos}} \right) \times 100 \quad (2.2)$$

Dado que se trata de un parámetro teórico, en donde no intervienen las cantidades reales utilizadas, esta métrica ayuda a la hora de plantear una posible vía sintética, limitando los procesos poco eficientes al mínimo.

2.3.3. EcoScale

La EcoScale es una herramienta de análisis post-síntesis que evalúa la sustentabilidad de una reacción orgánica basada en rendimiento, costo, seguridad, condiciones de reacción, purificación y aislamiento. Fue propuesta por Van Aken *et al.* en 2006.⁹ y es un tipo de análisis semi-cuantitativo que puede ser modificado por los usuarios si consideran que los valores propuestos no se adecuan al estudio de sus sistemas. Es una métrica que permite hacer un análisis más global de un proceso ya que tiene en cuenta muchos factores en simultáneo, y al mismo tiempo, es muy intuitiva y sencilla de utilizar.

La métrica utiliza una escala de 0 a 100, siendo 0 una reacción fallida (0% de rendimiento) y 100 la reacción ideal, definida como *"la reacción entre el compuesto A con o en presencia del poco costoso compuesto B, para dar el compuesto deseado C en un 100% de rendimiento a temperatura ambiente, con mínimo riesgo para el operador y con mínimo impacto para el medioambiente."* La EcoScale se calcula como 100 menos la sumatoria de todos los puntos de penalidad obtenidos (Ecuación 2.3).

$$EcoScale = 100 - \sum \text{puntos de penalidad individuales} \quad (2.3)$$

A partir del análisis de seis parámetros, se obtienen estos puntos de penalidad. Para cada uno de ellos, se debe calcular la cantidad de puntos de penalidad, de acuerdo a la Tabla 2.2. Si bien distintos valores de EcoScale pueden ser mejor analizados en la comparación de dos o más procesos para obtener un mismo producto deseado, de manera general Van Aken clasifica el ranking de condiciones de reacción respecto de valores de EcoScale como: excelente (>75), aceptable (>50) e inadecuada (<50).

2.3.4. Estrella Verde

Este parámetro holístico semi-cuantitativo fue diseñado por Ribeiro y colaboradores en 2010 para la evaluación global de procesos.¹⁰ Su objetivo es ayudar en la elección de las reacciones más aceptables para la aplicación de la

Tabla 2.2: Puntos de penalidad para el cálculo de la EcoScale.⁹

| Parámetro | Puntos de penalidad |
|--|-----------------------------------|
| 1. Rendimiento | $(100 - \% \text{rendimiento})/2$ |
| 2. Precio de los componentes (para obtener 10 mmol de producto) | |
| Barato (<US\$ 10) | 0 |
| Caro (>US\$ 10 y <US\$ 50) | 3 |
| Muy caro (>US\$ 50) | 5 |
| 3. Seguridad^a | |
| N (peligroso para el ambiente) | 5 |
| T (tóxico) | 5 |
| F (altamente inflamable) | 5 |
| E (Explosivo) | 10 |
| F+ (extremadamente inflamable) | 10 |
| T+ (extremadamente tóxico) | 10 |
| 4. Technical Setup | |
| Común | 0 |
| Instrumentos para adición controlada ^b | 1 |
| Técnica de activación no-convencional ^c | 2 |
| Equipo de presión, >1 atm ^d | 3 |
| Instrumento de vidrio especial | 1 |
| Atmósfera inerte ^e | 1 |
| Glove box | 3 |
| 5. Temperatura/tiempo | |
| Temperatura ambiente, <1 h | 0 |
| Temperatura ambiente, <24 h | 1 |
| Calentamiento, <1 h | 2 |
| Calentamiento, >1 h | 3 |
| Enfriamiento a 0°C | 4 |
| Enfriamiento, <0°C | 5 |
| 6. Aislamiento y purificación | |
| Ninguno | 0 |
| Enfriar a temperatura ambiente | 0 |
| Adición de solvente | 0 |
| Filtración simple | 0 |
| Remoción de solvente con PE <150°C | 0 |
| Cristalización y filtración | 1 |
| Remoción de solvente con PE >150°C | 2 |
| Extracción fase sólida | 2 |
| Destilación | 3 |
| Sublimación | 3 |
| Extracción líquido-líquido ^f | 3 |
| Cromatografía clásica | 10 |

^aBasado en los símbolos de peligrosidad. ^bEmbudo de adición, bomba de jeringa, regulador de presión de salida, etc. ^cMicroondas, ultrasonido, fotoquímica, etc.

^dscCO₂, equipo de hidrogenación, etc. ^eSi aplica, el proceso incluye secado del solvente con desecante y filtración del mismo.

química verde e identificar las modificaciones adecuadas de los protocolos de reacción para mejorar la metodología. Esta métrica considera globalmente los doce principios de la química verde, a partir de los cuales se debe asignar un puntaje de 1, 2 o 3 puntos respecto de cada principio de acuerdo con la Tabla 2.3.

La idea básica es la construcción de una estrella (gráfico radial) con un número de esquinas igual al número de principios utilizado para la evaluación de la reacción de síntesis. Cada esquina se grafica con una longitud proporcional al grado de cumplimiento del correspondiente principio. Los criterios y valores necesarios para determinar el nivel de cumplimiento de un proceso, se encuentran en la Tabla 2.3. De esta manera se pretende que estos sean lo más objetivos posible. Del análisis del área cubierta por la gráfica se puede obtener una vista semi-cuantitativa cuan ambientalmente amigable es el proceso. Para obtener un valor numérico y facilitar la comparación, se calcula el GSAI (*Green Star Area Index*, índice de área de estrella verde), como el porcentaje de área que se tiene en relación a un proceso que presenta 3 puntos en cada principio. En la Figura 2.1 se pueden apreciar dos ejemplos de estrellas verdes.

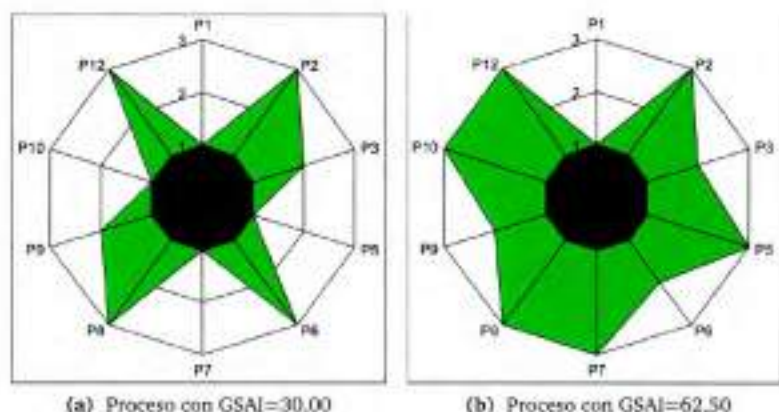


Figura 2.1: Ejemplos de estrellas verdes de dos procesos distintos.

2.3.5. Otras métricas

Numerosas métricas han sido desarrolladas además de las aquí explicadas, que vale la pena mencionar. El motivo de no explicarlas en detalle es que no fueron utilizadas en el desarrollo de la presente tesis, ya sea porque la aplicabilidad de las mismas no era pertinente para las reacciones aquí estudiadas, o bien porque algunas métricas son demasiado complejas de procesar y no se justificaba tal

Tabla 2.3: Criterios y puntajes para la construcción de la estrella verde.¹⁰

| Principio | Criterio | Puntaje |
|---|---|---------|
| P1 - prevención | Residuos inocuos | 3 |
| | Residuos involucran un riesgo moderado para la salud y el medioambiente | 2 |
| | Residuos involucran un riesgo alto para la salud y el medioambiente | 1 |
| P2 - economía atómica | Reacción sin exceso de reactivos (<10%) y sin formación de productos secundarios | 3 |
| | Reacción sin exceso de reactivos (<10%) y con formación de productos secundarios | 2 |
| | Reacción con exceso de reactivos (>10%) y sin formación de productos secundarios | 2 |
| | Reacción con exceso de reactivos (>10%) y con formación de productos secundarios | 1 |
| P3 - síntesis química menos peligrosa | Todas las sustancias involucradas son inocuas | 3 |
| | Sustancias involucradas exponen un riesgo moderado para la salud y el medioambiente (al menos una) | 2 |
| | Al menos una sustancia involucrada expone un riesgo alto para la salud y el medioambiente | 1 |
| P5 - solventes y auxiliares más seguros | No se usan solventes ni auxiliares, o son inocuos los utilizados | 3 |
| | Se usan solventes y auxiliares, pero presentan un riesgo moderado para la salud y el medioambiente | 2 |
| | Al menos un solvente o auxiliar presenta un alto riesgo para la salud y el medioambiente | 1 |
| P6 - eficiencia energética | Temperatura ambiente y presión atmosférica | 3 |
| | Presión atmosférica y temperatura entre 0 y 100°C | 2 |
| | Presión distinta de atmosférica y temperatura entre <0 o >100°C | 1 |
| P7 - recursos renovables | Todas las sustancias involucradas son renovables | 3 |
| | Al menos una sustancia involucrada es renovable | 2 |
| | Ninguna sustancia involucrada es renovable | 1 |
| P8 - reducción de derivados | No se usan derivatizaciones | 3 |
| | Sólo una derivatización u operación similar es empleada | 2 |
| | Más de una derivatización u operación similar es empleada | 1 |
| P9 - catalizadores | No se usan catalizadores, o bien son inocuos los utilizados | 3 |
| | Se utilizan catalizadores que presentan un riesgo moderado para la salud y el medioambiente | 2 |
| | Se utilizan catalizadores que presentan un riesgo alto para la salud y el medioambiente | 1 |
| P10 - diseño para degradación | Todas las sustancias son degradables en productos inocuos | 3 |
| | Todas las sustancias no-degradables pueden ser tratadas para formar un producto degradable en productos inocuos | 2 |
| | Al menos una sustancia no es degradable ni puede ser tratada para ser degradable en productos inocuos | 1 |
| P12 - prevención de accidentes | Las sustancias utilizadas exponen bajo riesgo de causar accidentes químicos | 3 |
| | Las sustancias utilizadas exponen moderado riesgo de causar accidentes químicos | 2 |
| | Las sustancias utilizadas exponen alto riesgo de causar accidentes químicos | 1 |

estudio para estas reacciones.

Entre las más simples, se encuentran rendimiento efectivo de masa, *Effective Mass Yield* (EMY), intensidad de solvente, intensidad de agua, eficiencia de masa, *Mass Efficiency* (ME), eficiencia de carbono, *Carbon Efficiency* (CE).¹¹ Estas métricas son similares, en simpleza, a la economía atómica o el factor E. Por otra parte, un gran desafío para los químicos es desarrollar métricas más generales, globales y robustas, que puedan ser utilizadas para un gran número de reacciones y procesos, sin ningún tipo de restricción e incluyendo todos los principios de la química verde. En esta línea han sido desarrollados la EcoScale y la Estrella Verde, entre las más simples. En un grado de complejidad superior, se han desarrollado también algoritmos de química verde. Entre ellos se encuentra el algoritmo Augé, la calculadora de intensidad de masa de proceso ACS PMI, el nivel de aspiración verde (GAL, *Green Aspiration Level*), la EATOS (*Environmental Assessment Tool for Organic Synthesis*, herramienta de evaluación ambiental para síntesis orgánica), el índice benigno, el índice de seguridad-riesgo y el LCA (*Life Cycle Assessment*, Análisis de Ciclo de Vida).^{12,13} El grupo de John Andraos, especializado en química verde, ha realizado recientemente un análisis comparativo pormenorizado de varias de estas métricas complejas.^{12,13}

2.4. Guías de selección

Una de las consecuencias directas del desarrollo de la química verde es la implementación de guías de selección de solventes y compuestos. En base a los principios de la química verde, las industrias químicas y farmacéuticas, las sociedades de químicos y las agencias de investigación, se han esforzado en desarrollar clasificaciones de familias de compuestos y solventes.

Respecto a la utilización de solventes, puntualizado de manera explícita en el principio N° 5 de los 12 principios de la química verde, los departamentos de química verde de varias compañías, han formulado distintas guías. Sanofi,¹⁴⁻¹⁶ Pfizer,¹⁷ GlaxoSmithKline,¹⁸ y AstraZeneca,¹⁹ son algunos de los ejemplos. En la Tabla 2.4, por ejemplo, se muestra la guía de selección de solventes desarrollada por Pfizer. En general, todas estas guías clasifican a los solventes como recomendables, utilizables y no recomendables. Para dar con esta clasificación, se basan en la compilación de distintos parámetros, como la toxicidad, inflamabilidad, carcinogenicidad, ecotoxicidad, reactividad, etc. Por este motivo, estas guías son muy dinámicas y constantemente están adicionando nuevos solventes con su correspondiente clasificación.

Por otra parte, GlaxoSmithKline también ha llevado a cabo una clasificación similar para ácidos y bases.²⁰ La misma consiste en una clasificación exhaustiva de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas, considerando valores de pKa, como así

Tabla 2.4: Guía de selección de solventes de Pfizer.¹⁷

| Preferibles | Utilizables | Indeseables |
|-----------------------|--------------------|-------------------------|
| Agua | Ciclohexano | Pentano |
| Acetona | Hepatano | Hexanos |
| Etanol | Tolueno | Di-isopropil éter |
| 2-Propanol | Metil-ciclohexano | Dietil éter |
| 1-Propanol | Metil t-butil éter | Diclorometano |
| Acetato de etilo | Iso-octano | Dicloroetano |
| Acetato de isopropilo | Acetonitrilo | Cloroformo |
| Metanol | 2-Metil-THF | DMF |
| Metil etil cetona | Tetrahidrofurano | N-Metilpyrrolidinona |
| 1-Butanol | Xilenos | Piridina |
| t-Butanol | DMSO | Acetato de dimetilo |
| | Ácido acético | Dioxano |
| | Etilenglicol | Di-metoxi-etano |
| | | Benceno |
| | | Tetracloruro de carbono |

también parámetros de sustentabilidad ambiental, de salud y seguridad. Estas guías han sido fundamentales en la elección de procesos en el trabajo experimental del presente trabajo de tesis.

Bibliografía

- [1] Sheldon, R. A. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 1437–1451.
- [2] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, 1998.
- [3] Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. *Environmental Science & Technology* **2003**, *37*, 94A–101A.
- [4] Tang, S. L. Y.; Smith, R. L.; Poliakoff, M. *Green Chemistry* **2005**, *7*, 761–762.
- [5] Tang, S. Y.; Bourne, R. A.; Smith, R. L.; Poliakoff, M. *Green Chemistry* **2008**, *10*, 268–269.
- [6] Sheldon, R. A. *Green Chemistry* **2007**, *9*, 1273–1283.
- [7] Sheldon, R. A. *Green Chemistry* **2017**, *19*, 18–43.
- [8] Trost, B. *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [9] Van Aken, K.; Strekowski, L.; Patiny, L. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2*, 1–7.
- [10] Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D. A.; Machado, A. A. S. C. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2010**, *3*, 149–159.
- [11] Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. *Green Chemistry* **2002**, *4*, 521–527.
- [12] Andraos, J.; Mastronardi, M. L.; Hoch, L. B.; Hent, A. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering* **2016**, *4*, 1934–1945.
- [13] Andraos, J. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2016**, *4*, 1917–1933.
- [14] Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H. W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P. *Organic Process Research and Development* **2013**, *17*, 1517–1525.

- [15] Prat, D.; Hayler, J.; Wells, A. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 4546–4551.
- [16] Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chemistry* **2016**, *18*, 288–296.
- [17] Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M. *Green Chemistry* **2008**, *10*, 31–36.
- [18] Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F. *Green Chemistry* **2016**, *18*, 3879–3890.
- [19] Diorazio, L. J.; Hose, D. R. J.; Adlington, N. K. *Organic Process Research & Development* **2016**, *20*, 760–773.
- [20] Henderson, R. K.; Hill, A. P.; Redman, A. M.; Sneddon, H. F. *Green Chemistry* **2015**, *17*, 945–949.

Capítulo 3

Síntesis Orgánica Asistida por Microondas

It requires a much higher degree of imagination to understand the electromagnetic field than to understand invisible angels (Se necesita mucha más imaginación para entender el campo electromagnético que para entender ángeles invisibles)

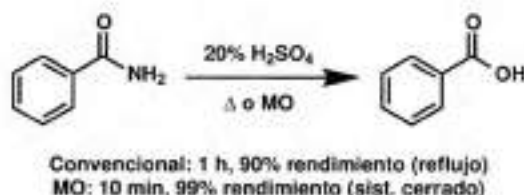
Richard Feynman. Lectures on Physics.

RESUMEN: Seguramente existan muy pocos hogares que no cuenten con un horno microondas en sus cocinas. En la actualidad, de igual manera, la mayoría de los laboratorios de síntesis orgánica cuentan con reactores por radiación de microondas entre sus herramientas de uso habitual. La síntesis orgánica asistida por microondas ha adquirido gran relevancia desde finales del siglo pasado, debido a la manera rápida, simple y limpia con la que se pueden llevar a cabo reacciones químicas mediante su utilización. En la presente tesis, se llevaron a cabo estudios cinéticos y reacciones de síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol mediante esta técnica. El presente capítulo tiene la finalidad de realizar una introducción general de la temática, comentando los principios físicos y discusiones acerca de la síntesis por microondas, que permitirá una más cómoda lectura de los capítulos experimentales.

3.1. Introducción

La energía de microondas fue originalmente aplicada para calentar alimentos por Percy Spencer en la década de 1940. A partir de ese momento, las microondas han sido empleadas en diversas áreas. Desde los años 50, ha sido utilizada para varias aplicaciones en la industria química, en particular en el procesamiento de alimentos, como herramienta de secado y para el desarrollo de polímeros. Otras áreas en las que ha encontrado aplicación son la química analítica (para técnicas de digestión, análisis de cenizas y extracciones), la bioquímica (para hidrólisis de proteínas y esterilización), la patología (como herramienta para histoprocesado y fijación de tejidos) y la medicina (para tratamientos médicos, como la diatermia).¹

Sin embargo, la radiación por microondas recién empezó a utilizarse en síntesis orgánica unos treinta años más tarde. Los primeros reportes del uso de microondas para acelerar una reacción de química orgánica (MAOS (*Microwave Assisted Organic Synthesis*, Síntesis Orgánica Asistida por Microondas)) fueron hechos en 1986 por los grupos de Gedye *et al.* (Esquema 3.1)² y Giguere *et al.*³ Por aquellos días, las reacciones eran llevadas a cabo en recipientes cerrados de vidrio o teflón sin control alguno de temperatura o presión. Los resultados, lógicamente, podían devenir en explosiones violentas, debido al rápido calentamiento descontrolado de solventes orgánicos en balones cerrados.



Esquema 3.1: Primer ejemplo publicado (1986) de síntesis orgánica asistida por microondas.^{1,2}

En los años 90, varios grupos comenzaron a llevar a cabo reacciones sin solventes, en las cuales se eliminaba el riesgo de explosiones.^{4,5} Esta forma de llevar a cabo reacciones se hizo muy popular en los albores de MAOS, debido a que de esta manera se podían realizar reacciones en microondas de uso doméstico de manera segura. Sin embargo, esta metodología presenta inconvenientes técnicos, ya que el calentamiento es poco uniforme, el mezclado deficiente y la medición de la temperatura imprecisa, lo cual dificulta la reproducibilidad de los procesos.

Alternativamente, la síntesis asistida por microondas, también se empezó a realizar con solventes orgánicos en condiciones de sistema abierto. Al calentar un solvente a presión atmosférica, más allá del método de calentamiento que se use, el punto de ebullición limitará la temperatura máxima de calentamiento. Sin embargo, para alcanzar velocidades de reacción más elevadas, una práctica común fue utilizar solventes con alto punto de ebullición en sistemas abiertos para síntesis por microondas.⁶ El problema que esta práctica conlleva, es que la utilización de este tipo de solventes dificulta el aislamiento y purificación del producto y el reciclado del solvente.

A mediados de la década de 1990, Christopher R. Strauss comenzó a realizar reactores específicos para llevar a cabo reacciones químicas con microondas, a fin de poder trabajar en sistemas cerrados, pudiendo monitorear en tiempo real la temperatura y la presión.⁷ Esto ocasionó un aumento de reportes de reacciones llevadas a cabo en reactores por microondas. Este aumento puede visualizarse en la Figura 3.1.

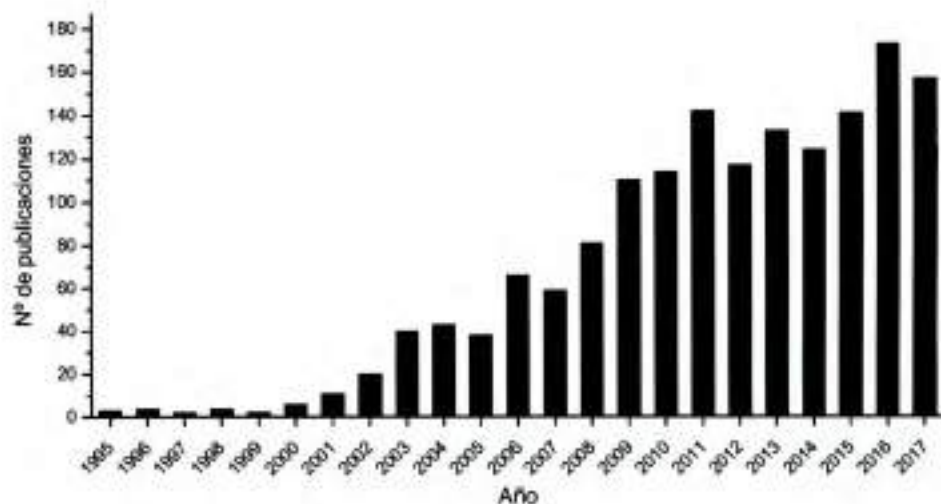


Figura 3.1: Publicaciones por año de trabajos con microondas en síntesis orgánica. Fuente: Scopus. (Palabras clave: *microwave assisted organic synthesis*)

En este sentido, el número de publicaciones sobre MAOS se ha incrementado sustancialmente a partir del 2001. Esta situación es debida a que recién a principio del siglo XXI comenzaron a estar disponibles comercialmente este tipo de reactores.

Estos avances técnicos permitieron mejorar la reproducibilidad de los experimentos, condición fundamental a la hora de reportar resultados. Como puede observarse en la Tabla 3.1, en algunas de las revistas más importantes de química orgánica, el porcentaje de trabajos que utilizan microondas ha aumentado en los últimos años (de 10 a 14%). Sin embargo, este porcentaje sigue siendo bajo. Uno de los motivos de esta cifra reducida puede ser atribuido al costo de los equipos. El costo de reactores de microondas ha bajado sustancialmente desde principios del 2000; no obstante, los costos de estos reactores siguen estando por encima del valor de equipos para calentamiento convencional.¹

Tabla 3.1: Porcentajes de publicaciones en microondas respecto al total de publicaciones de algunas de las más importantes revistas de química orgánica. Fuente: Scopus. Búsqueda con *microwave* como palabra clave.

| | 2009 ⁸ | 2017 |
|----------|-------------------|----------|
| JOC | 146/1508 | 223/1446 |
| OL | 101/1470 | 149/1709 |
| TET | 173/1444 | 152/844 |
| TL | 252/2057 | 207/1115 |
| OPRD | 12/239 | 26/233 |
| Total MO | 684 | 757 |
| % MO | 10,18 | 14,16 |

JOC: *The Journal of Organic Chemistry*; OL: *Organic Letters*;

TET: *Tetrahedron*; TL: *Tetrahedron Letters*;

OPRD: *Organic Process Research and Development*

3.2. Principios físicos

Los principios físicos y factores que determinan una aplicación exitosa de la radiación por microondas en la síntesis orgánica no le es muy familiar a los químicos. Sin embargo, es esencial para un químico sintético tener, al menos, un conocimiento básico de las interacciones entre las microondas y la materia, como así también de los efectos de las microondas.

3.2.1. Radiación de microondas

La radiación de microondas es radiación electromagnética con frecuencias en el rango de 0,3 a 300 GHz, correspondiente a longitudes de onda de entre 1 mm a 1 m. Dentro del espectro electromagnético (Figura 3.2), se encuentra entre las frecuencias de radio y la radiación infrarroja. Las microondas son utilizadas para

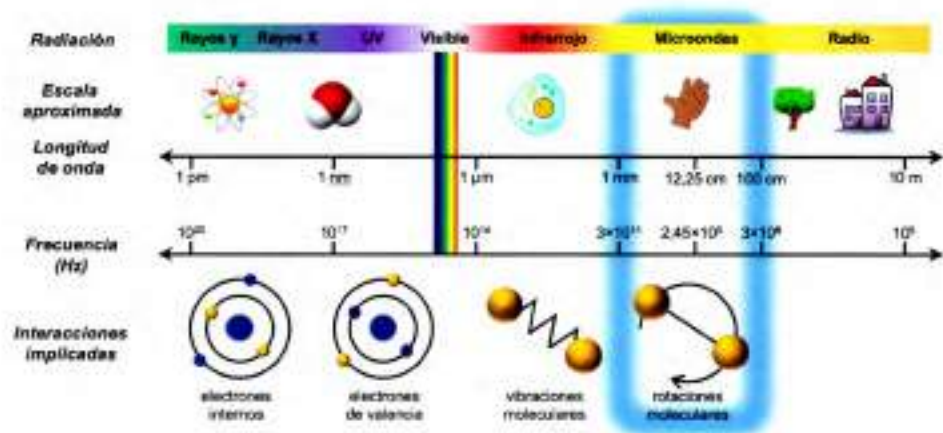


Figura 3.2: Regiones del espectro electromagnético con escalas aproximadas e interacciones químicas aproximadas para cada longitud de onda.

transmisión de información (telecomunicaciones) o para la transmisión de energía. Longitudes de onda de entre 1 y 25 cm son extensamente utilizadas para transmisiones de RADAR y el rango de longitudes de onda restantes son utilizadas para telecomunicaciones. Todos los microondas de cocina y los diseñados para el uso en el laboratorio disponibles comercialmente operan a una frecuencia de 2,45 GHz ($\lambda = 12,25$ cm) para evitar interferencias con telecomunicaciones, redes de WiFi y frecuencias de teléfonos celulares.¹

Si bien son cinco las frecuencias de microondas que las agencias reguladoras permiten utilizar para usos industriales, científicos y médicos (25,125, 5,80, 2,45, 0,915 y 0,4339 GHz), solamente la de 2,45 GHz es la utilizada para reactores diseñados para síntesis orgánica. De hecho, hay muy pocos ejemplos publicados de síntesis orgánicas llevadas a cabo con calentamiento por microondas a otras frecuencias.^{9,10}

La energía de un fotón de microondas a una frecuencia de 2,45 GHz (aproximadamente 10×10^{-5} eV) es demasiado baja como para promover la ruptura de un enlace químico, incluso más baja que el movimiento Browniano (Tabla 3.2). De esta manera, las microondas no pueden "inducir" reacciones químicas por absorción directa de energía, de la forma que sí lo hace la radiación ultravioleta y visible (fotoquímica).

Tabla 3.2: Comparación de tipos de radiación y energías de enlace.¹¹

| Tipo de radiación | Frecuencia (MHz) | Energía (eV) | Tipo de enlace | Energía de enlace (eV) |
|-------------------|----------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| Rayos gamma | $3,0 \times 10^{14}$ | $1,24 \times 10^6$ | C-C | 3,61 |
| Rayos X | $3,0 \times 10^{13}$ | $1,24 \times 10^5$ | C=C | 6,35 |
| Ultravioleta | $1,0 \times 10^9$ | 4,1 | C-O | 3,74 |
| Visible | $6,0 \times 10^8$ | 2,5 | C=O | 7,71 |
| Infrarrojo | $3,0 \times 10^6$ | 0,012 | C-H | 4,28 |
| Microondas | 2450 | 0,0016 | O-H | 4,80 |
| Radiofrecuencias | 1 | 4×10^{-9} | pte. H | 0,04 - 0,44 |

3.2.2. Calentamiento por microondas

El calentamiento por microondas está basado en la capacidad de una sustancia en particular, ya sea solvente o sustrato, de absorber energía de microondas y convertirla efectivamente en calor (energía cinética). Este calentamiento se produce mediante un calentamiento dieléctrico por microondas.^{12,13} Las microondas son ondas electromagnéticas que contienen una componente eléctrica y una magnética. En la mayoría de los casos y desde el punto de vista práctico, la componente eléctrica es la que más relevancia tiene en la interacción onda-material.¹¹

Esta componente eléctrica produce calentamiento a través de dos mecanismos: polarización dipolar y conducción iónica (Figura 3.3).¹¹ Para el primer proceso, las moléculas deben tener un momento dipolar para absorber MO. Cuando son irradiadas, los dipolos tienden a alinearse con el campo eléctrico de la onda, pero como éste es oscilante, se producen alineaciones y realineaciones secuenciales que generan fricción molecular y pérdida dieléctrica. Como resultado de este proceso se genera una cantidad de calor que depende tanto de la capacidad de las moléculas de alinearse, como de la frecuencia de oscilación de la onda. Si el dipolo no tiene tiempo de realinearse (radiación de alta frecuencia) o si se reorienta muy rápidamente (radiación de baja frecuencia), no se produce calentamiento. El valor de 2,45 GHz se encuentra entre estos extremos, siendo una radiación apropiada para la mayoría de las matrices que se utilizan. Es importante resaltar que el fenómeno de calentamiento no involucra en absoluto transiciones rotacionales cuantizadas, y por lo tanto la absorción es un fenómeno colectivo de la masa o matriz irradiada y no de las moléculas aisladas. Debe tenerse en cuenta que los gases no pueden ser calentados por las MO ya que las distancias entre moléculas es muy larga y no existe fricción. De manera similar, el hielo es muy poco absorbente porque las moléculas dipolares de agua se encuentran confinadas en una red cristalina y no poseen movimiento libre como en el estado líquido.¹¹

Leadbeater utiliza una simpática representación para graficar este proceso,

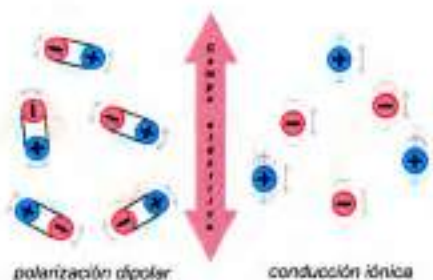


Figura 3.3: Mecanismos por los cuales se produce el calentamiento bajo radiación por microondas.

haciendo una analogía con el béisbol o cricket.⁸ Se podría decir que un bateador, al igual que una molécula dipolar, se encuentra en un estado "rotacional excitado", y puede transferir una cantidad de fuerza rotacional al lanzamiento. Al momento del impacto, la energía rotacional es rápidamente transferida en energía traslacional a la pelota. De manera similar, una molécula dipolar excitada rotacionalmente puede "batear" a una segunda molécula, convirtiendo energía rotacional en traslacional. Bajo radiación de microondas, una gran cantidad de moléculas que son excitadas rotacionalmente colisionan con otras, adquiriendo estas últimas energía traslacional (energía cinética) y como consecuencia, se produce el calentamiento.

Por otra parte, el mecanismo de conducción iónica depende de la presencia de iones en la matriz que, al ser partículas cargadas, oscilan por la influencia del campo eléctrico de la onda colisionando con las moléculas y átomos vecinos. Estos choques causan agitación o movimientos que producen calor pero la cantidad generada es menor a la que se produce por el mecanismo de polarización dipolar por lo que se lo considera un proceso secundario.

3.2.3. Propiedades dieléctricas

Debido a que el calentamiento por microondas depende del momento dipolar de una molécula, es razonable la observación de que solventes polares como DMSO, DMF, etanol o agua son mejores convirtiendo radiación de microondas en calor que otros solventes no polares como tolueno o hexano. Por este motivo, se ha intentado correlacionar la utilidad de una sustancia a la radiación por microondas con su constante dieléctrica (ϵ'), la cual describe la polarizabilidad de la misma en un campo eléctrico; o bien a la pérdida dieléctrica de la sustancia (ϵ''), que indica la eficiencia con la cual la radiación es convertida en calor. Sin embargo, la capacidad de una sustancia de convertir la energía electromagnética en energía térmica se determina por la tangente de pérdida (Ecuación 3.1)

$$\tan(\delta) = \frac{\epsilon''}{\epsilon'} \quad (3.1)$$

Para que ocurra una absorción eficiente y un rápido calentamiento, se requieren valores altos de $\tan(\delta)$. De esta manera, un material que tenga alta constante dieléctrica, como el caso del agua (ϵ' a 25°C = 80,4) no necesariamente tiene un valor de $\tan(\delta)$ alto. De hecho, el etanol tiene una constante dieléctrica mucho más baja (ϵ' a 25°C = 24,3), pero se calienta mucho más rápido que el agua bajo irradiación de microondas debido a la tangente de pérdida ($\tan(\delta)$): etanol=0,941, agua=0,123). Valores de tangentes de pérdida de los solventes más comunes se muestran en la Tabla 3.3.¹¹

Tabla 3.3: Tangentes de pérdida ($\tan(\delta)$) de algunos solventes (2,45 GHz, 20°C).¹¹

| Solvente | $\tan(\delta)$ | Solvente | $\tan(\delta)$ |
|-----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| Etilenglicol | 1,350 | N,N-Dimetilformamida | 0,161 |
| Etanol | 0,941 | 1,2-Dicloroetano | 0,127 |
| Dimetilsulfóxido | 0,825 | Agua | 0,123 |
| 2-Propanol | 0,799 | Clorobenceno | 0,101 |
| Ácido fórmico | 0,722 | Cloroformo | 0,091 |
| Metanol | 0,659 | Acetonitrilo | 0,062 |
| Nitrobenceno | 0,589 | Acetato de etilo | 0,059 |
| 1-Butanol | 0,571 | Acetona | 0,054 |
| 2-Butanol | 0,447 | Tetrahidrofurano | 0,047 |
| 1,2-Diclorobenceno | 0,280 | Diclorometano | 0,042 |
| 1-Metil-2-pirrolidona | 0,275 | Tolueno | 0,040 |
| Ácido acético | 0,174 | Hexano | 0,020 |

En general, los solventes se pueden clasificar de acuerdo a sus propiedades absorbentes como: de alta absorción ($\tan(\delta) > 0,5$), de absorción media ($0,5 > \tan(\delta) > 0,1$) y de baja absorción ($\tan(\delta) < 0,1$). Es importante tener en cuenta que todas las sustancias en la mezcla y no sólo el solvente son responsables de la absorción de las microondas y por eso, de acuerdo a los reactivos o aditivos que se utilicen, se podrá lograr un eficiente calentamiento aún en presencia de solventes de muy baja absorción. Los valores de $\tan(\delta)$ de las sustancias son dependientes tanto de la frecuencia de trabajo como de la temperatura. Por ejemplo, a medida que el agua aumenta su temperatura, decrece su constante dieléctrica (ϵ'). Por su parte ϵ'' alcanza un máximo a un valor de frecuencia de aproximadamente 18 GHz, al cual la penetración de la onda es muy baja porque la absorción es tan eficiente que las ondas sólo alcanzan el nivel superficial de la mezcla. Es por esto que los reactores utilizados en síntesis así como también los

hornos de microondas domésticos utilizan una frecuencia más baja logrando un calentamiento uniforme desde el seno de la mezcla (este proceso se explica detalladamente en la siguiente sección).

3.2.4. Profundidad de penetración

De acuerdo a su definición, la profundidad de penetración de un material es el punto donde el 37% ($1/e$) de la potencia de microondas inicialmente irradiada está aún presente.¹⁴ Este parámetro es inversamente proporcional a $\tan(\delta)$. De esta manera, también depende de varios factores, como la temperatura y la frecuencia de irradiación. En el caso del agua ($\tan(\delta)=0,123$ a 25°C y $2,45$ GHz), por ejemplo, la profundidad de penetración es de sólo unos pocos centímetros (Tabla 3.4). Mas allá de esta penetración, el calor volumétrico debido a la energía de la radiación de microondas es apenas notable.

Tabla 3.4: Profundidades de penetración de algunos materiales comunes.¹⁵

| Material | Temperatura ($^{\circ}\text{C}$) | Profundidad de penetración (cm) |
|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Agua | 25 | 1,4 |
| Agua | 95 | 5,7 |
| Hielo | -12 | 1100 |
| Cloruro de polivinilo (PVC) | 20 | 210 |
| Vidrio | 25 | 35 |
| Porcelana | 25 | 56 |
| Teflón | 25 | 9200 |
| Cuarzo | 25 | 16000 |

Todo esto implica que a la hora de realizar experimentos a mayor escala, solamente las capas exteriores de la mezcla de reacción serán directamente calentadas por la radiación de microondas a través de un mecanismo de calentamiento dieléctrico. La parte interna de la mezcla será, en el mejor de los casos, calentada mediante corrientes convectivas y/o mecanismos de conducción. La escasa penetrabilidad de la radiación de microondas ocasiona un contratiempo importante a la hora de llevar a cabo reacciones a gran escala mediante esta metodología.

La profundidad de penetración y la $\tan(\delta)$ son los parámetros fundamentales a la hora de definir la utilización de un material en reacciones con microondas. Los reactores utilizados en los equipos de microondas están contruidos de vidrio borosilicato o cuarzo por tratarse de materiales con bajos valores de $\tan(\delta)$ y altos valores de profundidad de penetración que resultan "transparentes" a la radiación de microondas.

3.3. Calentamiento convencional vs. calentamiento por microondas

Tradicionalmente, la síntesis orgánica se lleva a cabo a través de fuentes de calentamiento conductivo, como baños de aceite o mantos calefactores. Éstos son métodos lentos e ineficientes de transferencia de energía ya que todo el proceso depende de corrientes convectivas y de la conductividad térmica de todos los materiales incluidos en el proceso. De esta manera, la temperatura del recipiente en el cual se lleva a cabo la reacción está siempre por encima que la temperatura de la mezcla de reacción (Figura 3.4, a)). Esto es muy común cuando se realizan reacciones a reflujo, donde la temperatura del baño suele estar a 10-30 °C por encima del punto de ebullición de la mezcla de reacción a fin de asegurar un calentamiento efectivo. Los gradientes de temperatura que se producen por este motivo, con regiones más calientes que lo deseado, pueden dar lugar a la descomposición de productos o reactivos.¹

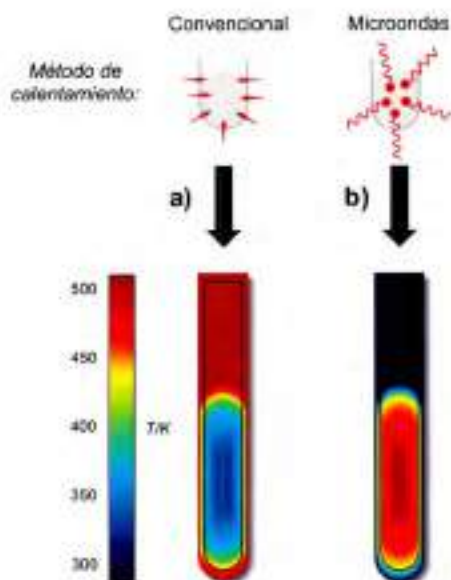


Figura 3.4: Comparación de calentamiento convencional a) y por microondas b). Figura adaptada de Schanche, 2003.¹⁶

En contraposición a esto, la radiación de microondas produce un calentamiento interno muy eficiente (calentamiento volumétrico desde el seno de la solución) a través del acoplamiento de las microondas con las moléculas presentes en la reacción. De esta manera, la radiación de microondas, calienta todo el volumen de reacción simultáneamente en lugar de las paredes del recipiente (Figura 3.4, b)). Considerando que los materiales utilizados para los recipientes de reacción en microondas son prácticamente "transparentes" (vidrio borosilicato, cuarzo o Teflón), la radiación atraviesa las paredes del reactor y es absorbida por la mezcla de reacción, generando un gradiente de temperaturas completamente opuesto al que se genera calentando convencionalmente.

Adicionalmente, la conversión de energía electromagnética en calor es muy eficiente lo que ocasiona un calentado muy rápido, no reproducible en calentamiento convencional. Esto resulta en calentamientos más precisos, eliminando así la formación de productos secundarios. Esta es otra ventaja del calentamiento por microondas, ya que de esta forma se pueden obtener rendimientos más altos con la consecuente simplificación del aislamiento y purificación.

3.4. Efectos de las microondas

A pesar de la cantidad de trabajos publicados en MAOS y de lo básico de los conceptos de las interacciones microondas-materia, las razones de por qué y cómo las microondas aceleran procesos químicos es, hasta el día de hoy, un tema de debate.¹⁷ Desde los comienzos de la síntesis orgánica asistida por microondas, debido a los tiempos de reacción observados y la distribución de productos obtenidos, se ha especulado acerca de la existencia de los llamados efectos específicos o no-térmicos de las microondas.¹⁸⁻²² Estos efectos fueron adjudicados a la radiación por microondas debido a que los resultados que se obtenían mediante esta técnica diferían de los encontrados bajo calentamiento convencional a igual temperatura. En estos días, hay un acuerdo generalizado de que en la mayoría de los casos estas observaciones son, de hecho, resultado de efectos puramente térmicos.

Las mejoras encontradas en las reacciones asistidas por microondas se pueden explicar como consecuencia de tres tipos de efectos:

- Efectos térmicos.
- Efectos específicos.
- Efectos no-térmicos.

A continuación se explicarán brevemente estos tipos de efectos, con algunos ejemplos reportados en bibliografía.

3.4.1. Efectos térmicos

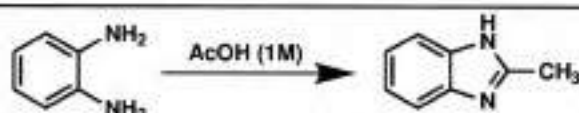
Se denominan efectos térmicos, o cinéticos, a los encontrados en algunos experimentos por microondas como consecuencia de alcanzar altas temperaturas muy rápidamente al irradiar materiales polares, pero que, sin embargo, podrían ser replicados con calentamiento convencional en condiciones precisas de medición y calentamiento. Los reactores de microondas dan la posibilidad de llevar a cabo reacciones en sistemas cerrados a alta presión, lo que permite calentar solventes por encima de su punto de ebullición y así, reducir sustancialmente los tiempos. Por ejemplo, metanol, que es un solvente muy absorbente en la región de las microondas y con un punto de ebullición de 65°C, puede ser llevado a más de 180°C en unos pocos segundos en un reactor de microondas.¹ Sin embargo, las mejoras en las reacciones por este motivo pueden ser explicadas mediante la ley de Arrhenius ($k = Ae^{-E_a/RT}$). Baghurst y Mings han señalado que, en base a esta ley, una transformación que necesita de 68 días para completarse en un 90% a 27°C, necesitará de sólo 1,61 s a 227°C para alcanzar la misma conversión (Tabla 3.5).^{1,12}

Tabla 3.5: Relación entre temperatura y tiempo para una reacción de primer orden ($A = 4 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $E_a = 100 \text{ kJ mol}^{-1}$).^{1,12}

| Temperatura (°C) | Constante de velocidad, k (s^{-1}) | Tiempo (90% de conversión) |
|------------------|---|----------------------------|
| 27 | $1,55 \times 10^{-7}$ | 68 d |
| 77 | $4,76 \times 10^{-5}$ | 13,4 h |
| 127 | $3,49 \times 10^{-3}$ | 11,4 min |
| 177 | $9,86 \times 10^{-2}$ | 23,4 s |
| 227 | 1,43 | 1,61 s |

De esta manera, muchos de los reportes que adjudicaban las mejoras en tiempos y rendimientos a un efecto de microondas, luego pudieron ser racionalizados simplemente en relación a la temperatura del proceso, y no a la fuente de calor en sí. Por ejemplo Damm *et al.* llevaron a cabo una reacción de formación de metil-bencimidazol en condiciones diferentes, en calentamiento convencional y en calentamiento por microondas (Tabla 3.6).²³ Allí encontraron lo que años atrás podría haberse considerado "mágico", ya que al usar un reactor por microondas pudieron realizar una reacción que duraba 5 h a reflujo en sólo 1 segundo en microondas. Sin embargo, esta observación está de acuerdo a la ley de Arrhenius para este sistema ($A = 3,1 \times 10^8$, $E_a = 73,43 \text{ kJ mol}^{-1}$).

Por todo lo expuesto, resulta fundamental llevar a cabo una medición de la

Tabla 3.6: Efectos térmicos de microondas en la síntesis de 2-metil-bencimidazol.²³

| Calentamiento | Temperatura (°C) | Presión (bar) | Tiempo |
|---------------|------------------|---------------|------------|
| Convencional | 25 | – | 9 semanas |
| Convencional | 60 | – | 3 días |
| Convencional | 100 | – | 5 horas |
| Microondas | 130 | 2 | 1 hora |
| Microondas | 160 | 4 | 10 minutos |
| Microondas | 200 | 9 | 3 minutos |
| Microondas | 270 | 29 | 1 segundo |

temperatura muy precisa en experimentos con microondas, a fin de no confundir los procesos que se suceden en el sistema en estudio.²⁴ Por otra parte, uno podría verse tentado a pensar que si sólo hay un efecto térmico en una reacción realizada en microondas, no resulta interesante dicho proceso. Sin embargo, poder realizar reacciones con calentamiento muy alto y en muy poco tiempo, permite llevar adelante procesos más limpios y con mejores rendimientos.*²⁵

3.4.2. Efectos específicos

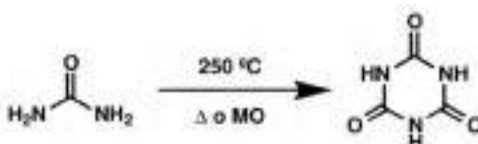
Los efectos específicos se definen como los cambios en las transformaciones químicas obtenidas por radiación de microondas que no pueden ser logrados o duplicados por calentamiento convencional, pero que se pueden explicar como efectos térmicos. Es decir, son los cambios que sólo pueden obtenerse por el particular calentamiento dieléctrico de la microondas.

Entre este tipo de efectos, se pueden mencionar:

- **Supercalentamiento:** Al irradiar con microondas, se calienta de manera global a todo el solvente alcanzado por la profundidad de penetración, pero el fenómeno de ebullición sólo se produce entre las moléculas de solvente presentes en la interfaz líquido-gas. De esta manera, mientras la interfaz se encuentra a la temperatura de ebullición del solvente, el seno de la solución continua absorbiendo radiación, y así, aumenta su temperatura. En casos extremos, la diferencia de temperatura entre el punto de ebullición y la temperatura de supercalentamiento del solvente puede llegar a ser de 40°C.²⁶

*Este tipo de procesos se encuentra dentro del concepto de intensificación de procesos, el cual se expondrá en mayor detalle en el Capítulo 4

- Eliminación de efectos de pared:** El calentamiento dieléctrico característico de la radiación por microondas, desde el seno de la solución hacia las paredes del reactor (Figura 3.4), confiere un gradiente de temperatura adecuado para determinado tipo de reacciones. Por ejemplo, Berlan estudió la formación de ácido cianúrico a partir de urea (Esquema 3.2) a 250°C.²⁷

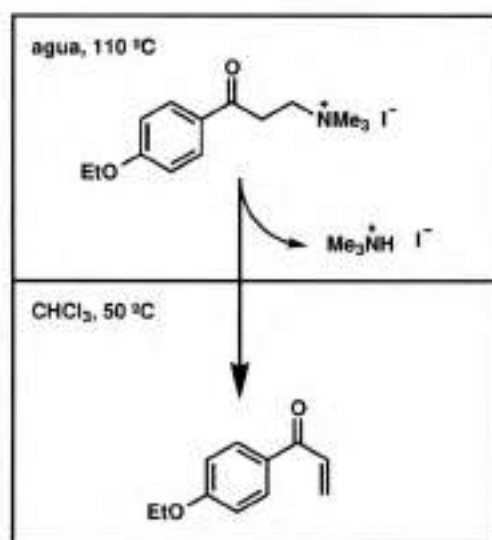


Esquema 3.2: Formación de ácido cianúrico a partir de urea.²⁷

Con calentamiento convencional, la reacción es lenta y con bajos rendimientos, debido a que el ácido cianúrico se va formando como un sólido en las paredes del reactor, con baja conductividad térmica, resultando en un aislante que previene la transferencia de calor hacia el resto de la mezcla. Además, el aumento de la temperatura exterior resulta en la descomposición del producto, ya que el mismo se descompone sin fundirse a 300°C. En cambio, con calentamiento con microondas se pudo obtener buen rendimiento de producto (83 %) en una escala de 2 g durante 2 min de calentamiento sin la obtención de productos secundarios.

- Radiadores moleculares:** Se denominan radiadores moleculares, o "hot-spots", a puntos absorbentes de radiación por microondas inmersos en un medio de reacción poco absorbente (apolar). En consecuencia, estos puntos son calentados selectivamente. Esto significa que en una muestra que contiene varios componentes, sólo aquellos que puedan acoplarse con las microondas serán calentados. Los demás componentes no son directamente calentados, pero sí lo serán por transferencia de calor. Este tipo de fenómeno es usual cuando se utilizan catalizadores polares, y se han encontrado puntos calientes de entre 100-150°C por encima de la temperatura global de la solución.²⁸
- Calentamiento selectivo:** Otro efecto específico de las microondas es la capacidad de calentar selectivamente algún solvente en un sistema bi- o multi-fásico líquido/líquido. Este tipo de calentamiento selectivo fue realizado por Raner y colaboradores en una eliminación Hofmann utilizando un sistema bi-fásico agua/cloroformo.²⁹ Al irradiarse con microondas, debido

a las diferencias en las propiedades dieléctricas de ambos solventes, la temperatura de la fase acuosa y de la fase orgánica fue de 110 y 50°C respectivamente (Esquema 3.3). Esta diferencia evitaba la descomposición del producto, ya que una vez formado se solubilizaba en la fase orgánica más fría.



Esquema 3.3: Calentamiento selectivo realizado por Raner (1995).²⁹ Adaptado de Kappe (2009).¹¹

3.4.3. Efectos no-térmicos

Los efectos no-térmicos, o atérmicos, se pueden definir como "los cambios en las transformaciones químicas bajo los efectos de las microondas que no pueden ser racionalizados como efectos puramente térmicos o específicos de las microondas".³⁰ Es decir, estos efectos son la resultante de la interacción del campo eléctrico con las moléculas, sin que necesariamente haya transferencia de energía como calor. Por ejemplo, se ha propuesto que la presencia de campos eléctricos permiten orientar de manera particular a los dipolos, y así modificar el factor pre-exponencial A ,³¹ o bien que de esta manera se puede reducir la energía de activación (término entrópico) en la ecuación de Arrhenius.^{32,33}

El estudio de este tipo de efectos necesita, sin dudas, de una máxima precisión de las distintas variables y la observación a nivel microscópico de estos fenómenos

resulta muy dificultosa. Por ello, la adjudicación de este tipo de efectos a varias observaciones encontradas ha sido sujeto de acaloradas discusiones en la comunidad científica.³⁴⁻³⁸

3.5. Equipamiento

En los primeros tiempos del uso de la radiación por microondas en los laboratorios, se utilizaban hornos de microondas de cocina. Si bien en la actualidad existen numerosos reactores diseñados para el uso en el laboratorio, aún sigue habiendo microondas de cocina en laboratorios de síntesis. Sin embargo, la gran mayoría de las revistas científicas ya no aceptan manuscritos en los que se reportan microondas domésticos como fuente de energía.³⁹ Esto se debe a que los equipos son especialmente diseñados para el uso específico en los laboratorios (Figura 3.5).

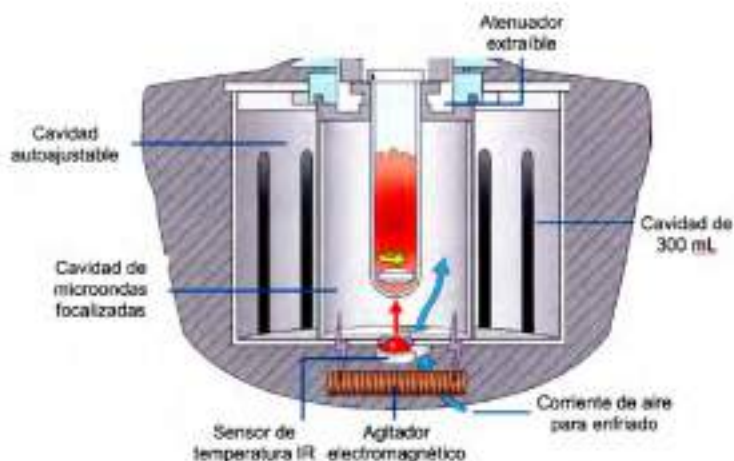


Figura 3.5: Diseño del reactor de microondas Discover SP de CEM.⁴⁰

Entre las grandes ventajas de la utilización de un reactor específico en comparación con uno de uso doméstico se puede mencionar:⁴¹

- Seguridad
- Posibilidad de supercalentamiento
- Excelente control de los parámetros

- Posibilidad de automatización y síntesis paralela
- Agitación
- Potencia de salida constante
- Control a través de software

En la actualidad existen muy pocas compañías que comercializan reactores por microondas. Entre las más importantes, se encuentra CEM, Anton Paar, Milestone y Biotage. En la Figura 3.6 se muestran los principales modelos de estas marcas. En cuanto al diseño, estos reactores pueden agruparse en dos tipos de instrumentos.⁸ Uno de ellos es el equipo multimodo que se encuentra conceptualmente relacionado a los microondas domésticos. En éstos, las microondas ingresan a una cavidad reflejándose en las paredes y son absorbidas por el reactor dentro de la cavidad (Figura 3.7a). Los reactores se ubican en rotores que aseguran la absorción de la radiación de la manera más homogénea posible. Las cavidades pueden construirse de gran tamaño y permiten trabajar a escala preparativa. Ejemplos de este tipo de reactores son el Multiwave PRO (Figura 3.6b) y el Mars 6 (Figura 3.6d). El segundo tipo se conoce como microondas monomodo y en éstos, las ondas electromagnéticas son conducidas desde la fuente hacia la cavidad generando una onda estacionaria incidente en la reacción (Figura 3.7b). El resultado final es un calentamiento eficiente y direccionado hacia el centro del reactor. Las cavidades de los monomodos son de menor tamaño y son aptas para reacciones a baja escala. Ejemplos de este tipo de reactores son el Monowave 400/200 (Figura 3.6a) y el Discover SP (Figura 3.6c).

En cuanto a la metodología de trabajo con equipos de microondas, éstos ofrecen varias posibilidades. Una de ellas es el empleo de sistema cerrado, utilizando como reactor un tubo de vidrio pyrex (10 mL) especialmente adaptado para controlar la presión interna mediante un septum de goma que forma parte del tapón del reactor. La otra alternativa es el sistema abierto, utilizando un balón (25-50 mL) con sistema de reflujo simulando las condiciones de la síntesis convencional. A su vez, los equipos permiten al usuario la programación de métodos que controlan la presión, la temperatura y la potencia aplicada. Dentro de los métodos más utilizados en síntesis orgánica podemos mencionar: métodos dinámicos, donde la potencia aplicada por el equipo de MO varía en función de la temperatura indicada; métodos de potencia fija, donde el usuario indica el valor máximo de potencia y un rango de temperaturas, con lo cual el equipo de MO irradia a ese valor de potencia si se necesita aumentar la temperatura de la muestra o no irradia si la temperatura superó el valor indicado y métodos combinados, los cuales permiten realizar varias etapas consecutivas variando tiempo, temperatura y potencia en cada paso.



(a) Monowave 400/200, de Anton Paar



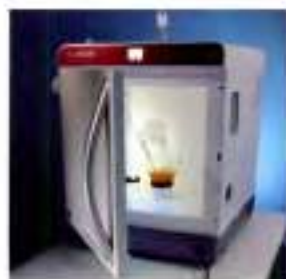
(b) Multiwave PRO, de Anton Paar



(c) Discover SE de CEM



(d) Mars 6, de CEM



(e) flexiWAVE, de Milestone



(f) SynthWAVE, de Milestone



(g) Initiator, de Biotage

Figura 3.6: Algunos de los reactores de microondas comerciales

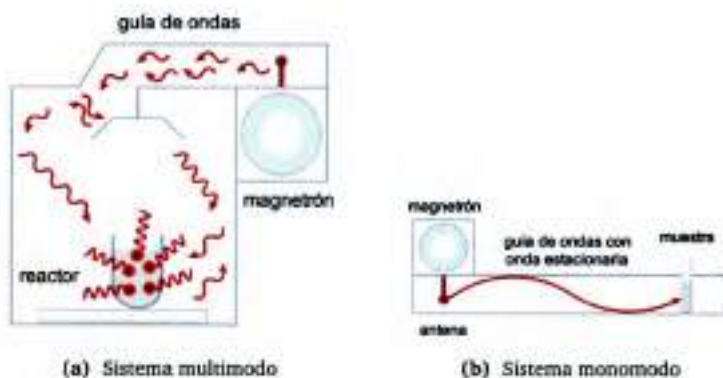


Figura 3.7: Diagrama de funcionamiento de un equipo de microondas.

Bibliografía

- [1] Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, D. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2012.
- [2] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 279–282.
- [3] Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 4945–4948.
- [4] Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, E.; Jacquault, P.; Mathé, D. *Synthesis* **1998**, *1998*, 1213–1234.
- [5] Varma, R. S. *Green Chemistry* **1999**, *1*, 43–55.
- [6] Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ganguly, S. N.; Sharma, A. H.; Banik, B. K. *Synthesis* **2002**, 1578–1591.
- [7] Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *Australian Journal of Chemistry* **1995**, *48*, 1665–1692.
- [8] Leadbeater, N. *Microwave heating as a tool for sustainable chemistry*; CRC Press: Boca Raton FL, 2011.
- [9] Gedye, R. N.; Wei, J. B. *Canadian Journal of Chemistry* **1998**, *76*, 525–532.
- [10] Horikoshi, S.; Iida, S.; Kajitani, M.; Sato, S.; Serpone, N. *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 257–263.
- [11] Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008; pp 1–299.
- [12] Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R. *Chemical Society Reviews* **1991**, *20*, 1–47.

- [13] Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chemical Society Reviews* **1998**, *27*, 213–223.
- [14] Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Gum, A. *Green Chemistry* **2004**, *6*, 128–141.
- [15] Bogdal, D.; Prociak, A. *Microwave-Enhanced Polymer Chemistry and Technology*; Blackwell Publishing Ltd: Oxford, UK, 2007; pp 3–32.
- [16] Schanche, J.-S. *Molecular Diversity* **2003**, *7*, 293–300.
- [17] Dudley, G. B.; Stiegman, A. E. *The Chemical Record* **2018**, *18*, 381–389.
- [18] Langa, E.; de la Cruz, P.; de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Díez-Barra, E. *Contemporary Organic Synthesis* **1997**, *4*, 373–386.
- [19] Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199–9223.
- [20] de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Current Organic Chemistry* **2004**, *8*, 903–918.
- [21] de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chemical Society Reviews* **2005**, *34*, 164–178.
- [22] Perreux, L.; Loupy, A.; Petit, A. En *Microwaves in Organic Synthesis, Third Edition*, 3rd ed.; de la Hoz, A., Loupy, A., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012; Capítulo 4, pp 127–207.
- [23] Damm, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Organic Process Research & Development* **2010**, *14*, 215–224.
- [24] Kappe, C. O. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 4977–4990.
- [25] Strauss, C. R.; Rooney, D. W. *Green Chemistry* **2010**, *12*, 1340–1344.
- [26] Chemat, F.; Esveld, E. *Chemical Engineering & Technology* **2001**, *24*, 735–744.
- [27] Berlan, J. *Radiation Physics and Chemistry* **1995**, *45*, 581–589.
- [28] Zhang, X. L.; Hayward, D. O.; Mingos, D. M. P. *Catalysis Letters* **2003**, *88*, 33–38.
- [29] Raner, K. D.; Strauss, C. R.; Trainor, R. W.; Thorn, J. S. *Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 2456–2460.
- [30] Kappe, C. *Angewandte Chemie-International Edition* **2004**, *43*, 6250–6284.
- [31] Haque, E.; Khan, N. A.; Park, H. J.; Jung, S. H. *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16*, 1046–1052.

- [32] Shibata, C.; Kashima, T.; Ohuchi, K. *Japanese Journal of Applied Physics, Part 1: Regular Papers and Short Notes and Review Papers* **1996**, *35*, 316–319.
- [33] Lewis, D.; Summers, J. D.; Ward, T. C.; McGrath, J. E. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* **1992**, *30*, 1647–1653.
- [34] Kuhnert, N. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 1863–1866.
- [35] Strauss, C. R. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 3589–3591.
- [36] Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 1088–1094.
- [37] Dudley, G. B.; Stiegman, A. E.; Rosana, M. R. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 7918–7923.
- [38] Kappe, C. O. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 7924–7928.
- [39] Guidelines for Authors. 2018; https://pubs.acs.org/paragonplus/submission/joceaah/joceaah_authguide.pdf.
- [40] Cem, F. CEM Brochure. http://cem.com/media/contenttype/media/literature/525_Broch_DiscSP_B087_English.pdf.
- [41] Microwave-assisted synthesis :: Anton Paar Wiki. <https://wiki.anton-paar.com/en/microwave-assisted-synthesis/>.

Capítulo 4

Síntesis en Flujo Continuo

*Die Produktion von soviel Nützlichem soviel
unnütze Population produziert (La producción
de muchas cosas útiles produce mucha gente
inútil)*

Karl Marx. Manuscritos económicos y
filosóficos de 1844

RESUMEN: La síntesis en flujo continuo es un área de la síntesis que involucra el uso de canales o tubos para llevar a cabo reacciones químicas en lugar de balones. El equipamiento particular de este tipo de tecnologías le permiten al químico tener control sobre distintos parámetros de las reacciones químicas, permitiendo así mejorar rendimientos y llevar a cabo nuevas reacciones. Esta novedosa tecnología, ha tomado relevancia en la última década, con la aparición de numerosos reportes exitosos de reacciones químicas realizadas en condiciones de flujo continuo. El llevar a cabo reacciones en mayor escala resulta más sencillo a través de esta técnica. En el trabajo de tesis presentado, se llevaron a cabo reacciones de síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol mediante esta técnica. Debido a esto, el presente capítulo tiene la finalidad de realizar una introducción a la temática, acercando definiciones inherentes a esta novedosa tecnología y mostrando algunos ejemplos del amplio abanico de reacciones químicas reportadas con el uso de esta técnica.

4.1. Introducción

La química orgánica evoluciona continuamente para desarrollar abordajes novedosos para la construcción de IFAs (Ingredientes Farmacéuticos Activos), productos naturales y precursores usados como materia prima. Por cientos de años, los químicos han resuelto estos desafíos sintéticos llevando a cabo reacciones en materiales de laboratorio de uso habitual, como por ejemplo, balones de vidrio. Esta metodología usualmente es adecuada para una plétora de síntesis. Sin embargo, con el devenir de los años y el consecuente avance tecnológico en los laboratorios, la química tiene la oportunidad de ser más eficiente, segura y automatizada. La migración de reacciones en batch hacia sistemas de flujo continuo viene a contribuir en esta dirección. Algunos hasta inclusive consideran a este tipo de tecnología como la “evolución” de los reactores químicos.¹ (Figura 4.1).

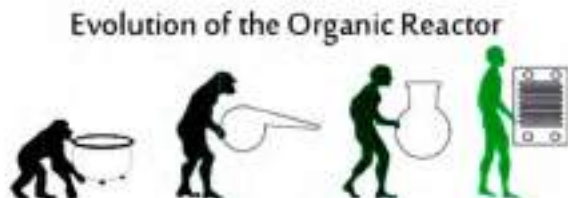


Figura 4.1: Graphical abstract extraído de una sinopsis de McQuade y Seeberger.¹

La química de flujo continuo ha sido estudiada y optimizada desde hace muchos años de la mano de ingenieros, sin embargo, recién a finales del siglo XX este tipo de reactores ha empezado a estar disponible en escala más pequeña, adentrando este tipo de metodologías a los laboratorios.²⁻⁴ Por este mismo motivo, hasta principios del 2000 sólo ha habido reportes aislados de reacciones simples llevadas a cabo en flujo continuo en laboratorios. Entre estos, se encuentra un reporte de Köll y Metzger de 1978, en el cual realizaron una degradación térmica de celulosa y quitina con acetona supercrítica en flujo continuo.⁵ Asimismo, en un reporte de 1956, Brennecke y Kobe llevaron a cabo una nitración de tolueno en un pequeño reactor de flujo continuo.⁶ Sin embargo, la falta de equipamiento, el insuficiente conocimiento metodológico y la ausencia de un nexo en la enseñanza de la ingeniería química y la química orgánica sintética han ocasionado un lento desarrollo de la química de flujo continuo en los laboratorios.

Desde principios del siglo XXI, el número de publicaciones de síntesis en flujo continuo ha aumentado sustancialmente hasta la actualidad (ver Figura 4.2). Uno podría pensar que este aumento en el número de reportes fue debido a una

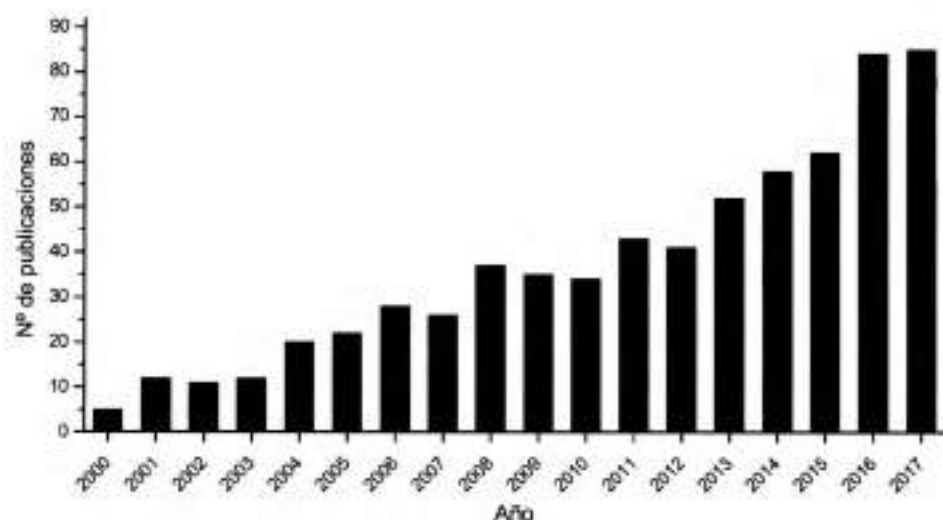


Figura 4.2: Publicaciones por año de trabajos de flujo continuo en síntesis orgánica. Fuente: Scopus. Búsqueda con *continuous flow organic synthesis* como palabras clave.

disponibilidad comercial de reactores de este tipo; sin embargo, un análisis de publicaciones entre 2005 y 2015 demuestra que sólo un 23% de los dispositivos usados en estos trabajos fue de origen comercial.⁷ En la gran mayoría de los trabajos se utilizaron reactores del tipo BIY (*build-it-yourself*, constrúyalo usted mismo) o DIY (*do-it-yourself*, hágalo usted mismo). Debido a los altos costos de los reactores comerciales, los químicos están optando por ensamblar sus propios reactores de flujo continuo usando partes de equipos de HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*, Cromatografía Líquida de Alta performance) y GC (*Gas Chromatography*, Cromatografía Gaseosa) que se encuentran fuera de servicio, y así también poder aprovechar las ventajas de esta metodología sin altos costos de inversión. Tal es la relevancia actual de esta metodología, que ya no sólo tiene impacto en la química orgánica, sino también en la biocatálisis,^{8,9} en los combustibles renovables^{10,11} y en la ciencia de los materiales.¹²

4.2. Particularidades y Ventajas

En los siguientes apartados, se describirán algunas definiciones inherentes al uso de esta metodología como así también se enumerarán algunas de sus ventajas. Se

utilizarán ejemplos reportados y razonamientos propios para graficar algunas explicaciones.

4.2.1. Flujo (caudal) y tiempo de residencia

En la química de flujo continuo los reactivos son bombeados bajo presión y fluyen de manera continua a través de un reactor. Esto contrasta con los clásicos reactores en batch en los cuales todos los reactivos son cargados en el reactor al comienzo, o agregados en otras etapas, o bien cortando la reacción o utilizando algún equipamiento especial para adición de reactivos.

Cuando uno lleva a cabo reacciones en flujo, hay dos variables relacionadas entre sí que son claves: el caudal y el tiempo de residencia (t_R).¹³ El primero es lo que en la jerga se denomina simplemente flujo, y se define como la cantidad de fluido que pasa por una determinada sección de un ducto por unidad de tiempo. Comúnmente, éste suele tener unidades de $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$. El segundo, el tiempo de residencia, se puede definir como el tiempo que una molécula permanece en el reactor. Si un proceso en batch tarda 10 min a 50°C , para pasarlo a un proceso idéntico en flujo, éste deberá atravesar el reactor a 50°C en un tiempo de 10 min. Si el volumen del reactor es de 10 mL, la reacción deberá atravesarlo a razón de 1 mL por minuto para permanecer allí durante 10 min. Eso implica, un flujo de $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. Si en cambio, el reactor tiene un volumen de 100 mL, entonces el flujo tendrá que ser de $10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ para alcanzar el mismo t_R de 10 min.

4.2.2. Control preciso de variables

La síntesis en flujo continuo da la posibilidad de controlar de manera precisa cuatro parámetros críticos de reacción. Estos parámetros son: la estequiometría de la reacción, el mezclado, la temperatura y el tiempo de reacción (ahora tiempo de residencia (t_R)). En el caso de la estequiometría, teniendo una reacción entre una solución de A y una solución de B, no es necesario ir preparando distintas soluciones, sino que simplemente variando los flujos de inyección de ambas soluciones se puede variar la estequiometría de la reacción durante el proceso. En el caso del mezclado y el tiempo de residencia, nuevamente variando valores de flujos de inyección, se puede variar de manera precisa estos parámetros. Finalmente para el caso de la temperatura, al tener un intercambio de calor muy efectivo, se puede fijar y medir valores de temperatura mucho más precisos. Sobre este punto se hablará en la siguiente sección.

4.2.3. Transferencia de calor y selectividad

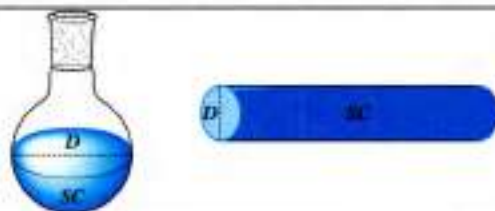
Una de las ventajas más importantes que presenta esta técnica es la mejora sustancial en los procesos de transferencia de calor comparado con procesos en batch.¹³⁻¹⁶ Reacciones que necesitan ser calentadas, lo son mediante procesos de conducción (manto calefactor, baño de aceite, etc.) tanto en batch como en flujo. Por este motivo, la superficie de contacto del medio de reacción con las paredes del reactor es un factor determinante en pos de la efectividad del intercambio de calor. En la Tabla 4.1, se calcularon los valores de volúmenes y superficies de contacto para distintos tipos de balones y reactores tubulares disponibles comercialmente, asumiéndolos como esféricas y cilindros, respectivamente. Para iguales volúmenes de reacción, la superficie de contacto por unidad de volumen es al menos 20 veces superior. Lógicamente, siempre el reactor con menor diámetro será el que posea mejor relación superficie/volumen, sin embargo, hacer un cálculo de reacción de 500 mL en una cánula de 0,08 cm de diámetro interno quizás sea fútil, ya que estaríamos hablando de un reactor de casi 1 km de longitud.

Esto significa que los reactivos que pasen a través de un reactor de flujo pueden calentarse o enfriarse de manera muy efectiva (y rápida). Debido a que algunas reacciones son muy sensibles a la temperatura, éstas pueden generar producto rápidamente, pero también descomponerse o formar subproductos. Por ejemplo, reacciones en las que la relación producto/subproducto está regida por el Principio de Curtin-Hammet^{19,20} pueden aprovechar muy eficientemente las condiciones de flujo continuo. Para esquematizar esto, se puede pensar en una situación en la que la interconversión entre dos conformaciones es rápida y la barrera para convertir los intermediarios I_1 e I_2 en los productos P_1 y P_2 es mucho más elevada; la selectividad estará regida por la diferencia entre las energías de los estados de transición ($\Delta\Delta G^\ddagger$) (Esquema 4.1).^{13,15} Mientras que una temperatura precisa llevará a la efectiva conversión de I_1 a P_1 , una amplia distribución de temperaturas en el medio de reacción llevará a menores rendimientos debido a la conversión de I_2 a P_2 . Por lo analizado recientemente, los reactores en batch suelen tener menor superficie de contacto con la fuente térmica. En este tipo de reactores, al tardar más tiempo en calentar y enfriar la reacción, los productos secundarios pueden ocasionar un problema no menor. Mediante reactores de flujo continuo este no es el caso; la mezcla permanece en el reactor un corto período de tiempo y luego alcanza temperatura ambiente de manera muy rápida.

4.2.4. Transferencia de masa y mezclado

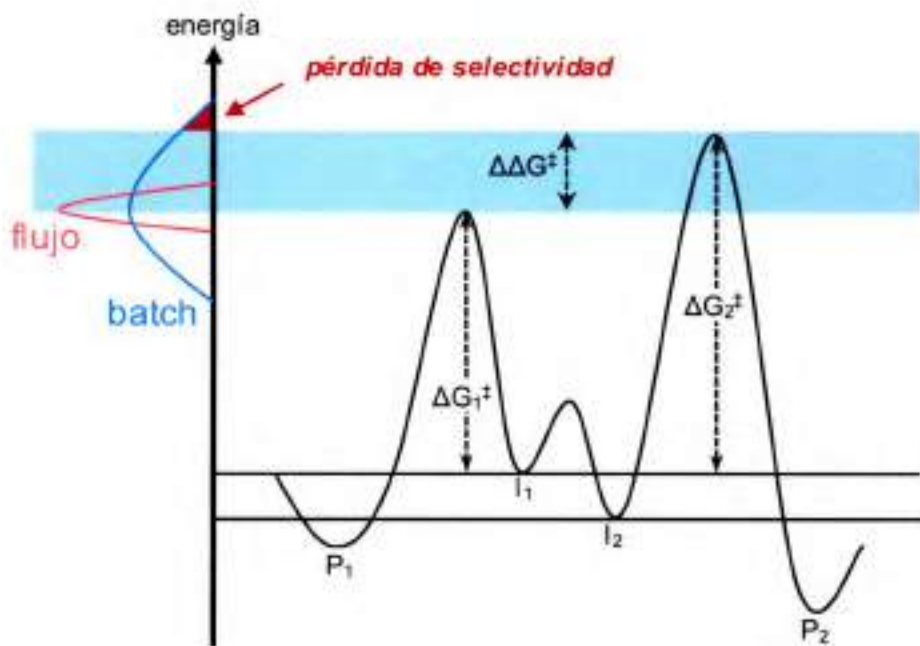
Generalmente para llevar a cabo una reacción química con alta selectividad y rendimiento es necesario controlar adecuadamente la transferencia de calor y masa.

Tabla 4.1: Valores calculados de la superficie de contacto con el medio de reacción y valores de superficie por unidad de volumen para varios tipos de reactores



| Volumen del reactor (mL) | Tipo de reactor | Diámetro (D)(cm)* | Superficie de Contacto (SC)(cm ²) | Área Interfacial (cm ² mL ⁻¹) |
|--------------------------|-----------------|-------------------|---|--|
| 5 | Balón | 2,6 | 11,54 | 2,31 |
| | Tubular | 0,08 | 250 | 50 |
| 10 | Balón | 3,1 | 19,35 | 1,94 |
| | Tubular | 0,158 | 253 | 25,32 |
| 25 | Balón | 4,1 | 36,59 | 1,46 |
| | Tubular | 0,2 | 500 | 20 |
| 50 | Balón | 4,9 | 61,22 | 1,22 |
| | Tubular | 0,36 | 556 | 11,11 |
| 100 | Balón | 6,2 | 96,77 | 0,97 |
| | Tubular | 0,396 | 1010 | 10,10 |
| 250 | Balón | 8,5 | 176,47 | 0,71 |
| | Tubular | 0,4 | 2500 | 10 |
| 500 | Balón | 10,5 | 285,71 | 0,57 |
| | Tubular | 0,4 | 5000 | 10 |

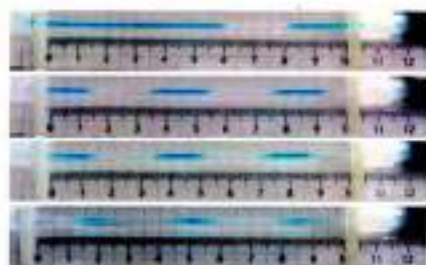
* Valores obtenidos en base a especificaciones de reactores comerciales^{17,18}



Esquema 4.1: En este ejemplo, P_1 es el producto deseado y P_2 es subproducto. El área celeste muestra la ventana de energía para una reactividad selectiva. Al haber una pequeña diferencia entre las energías de los estados de transición ($\Delta\Delta G^\ddagger$), un proceso en batch tendrá baja selectividad debido a una distribución de temperaturas mayor.



(a) Reactor de flujo continuo en espiral gas-líquido para foto-oxigenaciones (LGC, Toulouse).



(b) Gotas de solución de azul de metileno en varios solventes intercaladas con O_2 .²³

Figura 4.3: Reacciones heterogéneas líquido-gas en flujo continuo.

La agitación es la manera tradicional de homogenizar estos factores en reactores en batch. Sin embargo, la agitación en los reactores en batch de gran escala suele ocasionar heterogeneidad y resultar en turbulencias y mezclado caótico. Por otro lado, los reactores de flujo continuo permiten un rápido y homogéneo mezclado debido a sus pequeñas dimensiones de canales, en las cuales un flujo laminar es predominante. Una molécula en el centro de un canal puede alcanzar las paredes del mismo en tan solo unos pocos segundos debido a las pequeñas dimensiones, algo totalmente impensado en un gran reactor en batch sin agitación.²¹

Los instrumentos más simples para unir dos corrientes de reactivos en reactores en flujo continuo suelen ser uniones tipo "Y" o tipo "T". Con estos dispositivos, suele ser más que suficiente para obtener un mezclado óptimo: imagine que se están inyectando micro-gota a micro-gota (o micro-gota a micro-burbuja en el caso de sistemas líquido-gas) un reactivo y el otro de manera constante, garantizando así el mezclado de ambas corrientes.

Por otra parte, la transferencia de masa es un poco más compleja cuando hablamos de reacciones heterogéneas. Estas pueden ser líquido-líquido, líquido-gas o líquido-sólido. Para cualquiera de los casos, el área interfacial entre ambas fases es fundamental para la reacción. En reacciones de flujo continuo, de manera análoga a lo mencionado para la transferencia de calor, estas superficies aumentan de manera sustancial. Por ejemplo, para un balón de 250 mL el área interfacial entre ambas fases es de $35 \text{ m}^2 \text{ m}^{-3}$ mientras que para un reactor en flujo continuo de micro-canales esta asciende a valores de 3400 a $18000 \text{ m}^2 \text{ m}^{-3}$, dependiendo de los diámetros internos de los canales.²² Este aumento superlativo en el área de contacto se da justamente porque esta tecnología permite "intercalar" gota por gota (o burbuja). Figura 4.3

Un trabajo reportado recientemente por He y Jamison es un ejemplo de este tipo de mejora.²⁴ En dicha investigación, se lleva a cabo la formación de varios

fenoles a partir de los correspondientes reactivos de Grignard y O_2 gaseoso. Cuando se lleva a cabo la reacción en un reactor en batch, sobre una solución de bromuro de fenil magnesio se burbujea O_2 gaseoso con un flujo de $0,3 \text{ mL min}^{-1}$ y se obtiene un rendimiento del 15 %. En cambio, al llevar a cabo la reacción en un reactor de flujo continuo, con el mismo flujo del gas y un flujo de solución de reactivo de Grignard de $0,2 \text{ mL min}^{-1}$, se obtiene 53 % de rendimiento en tan solo 2,7 min. Esta observación les permitió a los autores poder cambiar el costoso y peligroso uso de O_2 puro por aire comprimido. Finalmente, cuando se implementó una relación en volumen de aire/sustrato de 3 a 1, a -25°C y en 3,4 min de t_R , se obtiene formación cuantitativa de fenol.

4.2.5. Ventana de Nuevos Procesos e Intensificación de Procesos

La ventana de nuevos procesos, *Novel Process Window* (NPW), es un concepto acuñado por Hessel en los últimos años.^{25,26} Por esta "ventana" se refiere a la veta de explorar reacciones en condiciones de temperatura y presión que por razones de imposibilidad técnica antes era impensado explorar. Ya hace algunos años con los reactores de microondas se podían realizar, de manera muy sencilla, reacciones a temperaturas por encima del punto de ebullición del solvente gracias a la posibilidad de llevar a cabo reacciones en sistema cerrado. Ahora además, un reactor de flujo continuo brinda la posibilidad de llevar a cabo reacciones a muy altas temperaturas y presiones, hasta alcanzar condiciones supercríticas en algunos casos.²⁷ De manera análoga, también se utiliza el término de EPW (*Extreme Process Window*, Ventana de Procesos Extremos) para este tipo de reacciones,²⁸ por la aparente peligrosidad desde el punto de vista "clásico" de los reactivos y condiciones utilizadas.

Por otra parte, la intensificación de procesos, *Process Intensification* (PI) es un concepto muy cercano a NPW. Puede ser definido como la posibilidad de obtener mejores resultados en términos de pureza, selectividad y rendimiento de un producto deseado en un período de tiempo reducido, mejorando así el rendimiento global de un proceso, mediante el aumento de parámetros como la temperatura y la presión.²⁹ Teniendo en cuenta la dependencia exponencial entre la velocidad de una reacción y la temperatura (ecuación de Arrhenius), este tipo de procesos posibilita re-pensar reacciones que se consideraban prácticamente inútiles debido a la cinética de la misma o bien acortar sustancialmente el tiempo de reacciones ya utilizadas. Todo esto se traduce en una reducción de costos, que ha sido el objetivo fundamental del PI. Dentro de esta área el flujo continuo tiene un impacto muy significativo, ya que reacciones tanto a altas temperaturas como altas presiones pueden ser desarrolladas de manera segura, los solventes pueden ser calentados a temperaturas por encima del punto de ebullición. De esta manera los tiempos de residencia en el reactor pueden ser controlados de manera precisa.

Un caso de estudio muy ilustrativo reportado por Kappe y colaboradores es la

formación de 2-metilbencimidazol por condensación de o-fenildiamina con ácido acético.³⁰ A temperatura ambiente, esa reacción tardaría 9 semanas en completarse. Cuando se lleva a cabo a la temperatura de ebullición del ácido acético (100°C), el tiempo se reduce a 5 h. Llevando a cabo esa reacción con calentamiento por microondas, en un sistema cerrado, a 200°C, se obtiene una conversión total en sólo 3 min. Luego, llevado a un reactor de flujo continuo para escalar el proceso, se alcanzó condensación completa a 267°C en un tiempo de residencia de 34 s, con un 90% de rendimiento (5Lh⁻¹).³¹ Finalmente, Organ y colaboradores llevaron a cabo la misma reacción utilizando un reactor de material cerámico (SiC), a 313°C con una presión externa de 50 bar, alcanzando conversión completa en tan sólo 6 s.³²

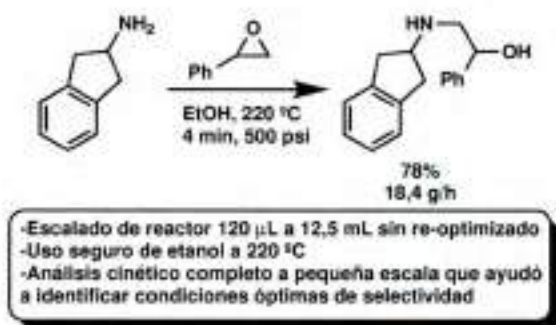
4.2.6. Escalado[†] de procesos

La posibilidad de llevar a cabo reacciones a mayor escala y de manera sencilla es una de las cualidades más destacables de los procesos en flujo continuo. Los estudios de escalado clásicos en batch, demandan de todo un nuevo proceso de optimización de factores al pasar a un reactor de mayor tamaño, debido a los cambios en el mezclado, calentado y enfriado, y a la necesidad de aumentar los tiempos de reacción. Incluso muchas veces, al querer realizar una reacción a mayor escala, se encuentra que no es factible dicho proceso. En cambio, cuando uno realiza reacciones en flujo continuo no existe este proceso de re-optimización de variables para pasar a gran escala: si el tiempo de operación de una reacción de 10 min se deja en marcha durante 1 semana, se incrementará la producción 1000 veces.³³

De esta manera, la tecnología de flujo continuo permite llevar a cabo el escalado en una forma alternativa a la normalmente conocida. Los términos usados para estos procesos en inglés se conocen como *scale-up* y *scale-out* o *numbering-up*.³⁴ Si tuviésemos que traducir ambos términos al castellano, quizás lo más adecuado sea considerar al primero como agrandar o ampliar un proceso en tamaño y el segundo, agrandar en cantidad. Traído a este caso concreto, se habla de *scale-up* al agrandar el tamaño del reactor o el volumen de reacción. En cambio, *scale-out* hace referencia a llevar a cabo el mismo proceso en varios micro-reactores o bien a llevar a cabo reacciones iguales con varios canales en paralelo, todos alimentados por las mismas bombas.

Un ejemplo de escalado en el volumen del reactor (*scale-up*) fue llevado a cabo por los grupos de Jensen y Jamison.³⁵ Ellos estudiaron la apertura de óxido de estireno con una amina primaria para dar un β -amino alcohol análogo a los encontrados en fármacos como el Salbutamol e Indacaterol. (Esquema 4.2) En primer lugar, llevaron a cabo más de 100 experimentos en un período de 8 h en un

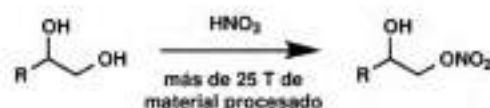
[†]Palabra utilizada en la jerga con origen del inglés "scale-up" (aumentar de escala), a pesar de no existir en el castellano formal con esa definición.



Esquema 4.2: Escalado mediante aumento del tamaño del reactor.³⁵

microreactor de 125 μ L para encontrar las mejores condiciones de reacción. Allí encontraron que las altas temperaturas y una alta relación amina/epóxido favorecía la selectividad y el rendimiento. Posteriormente, diseñaron un reactor tubular 100 veces más grande, de 12,5 mL y de acero inoxidable. Mediante este reactor, obtuvieron el mismo rendimiento (78%) con un t_R de 110 s y llevando a cabo el proceso durante media hora, obtuvieron 9,2 g de producto. Es importante destacar que pudieron trasladar un proceso de micro a meso escala sin necesidad de reoptimización de variables, con un solvente ambientalmente amigable y en condiciones controladas y seguras.

Un ejemplo de *scale-out* combinado con *scale-up* fue el que desarrollaron Braune *et al.*³⁶ En este proyecto se enfrentaron con la necesidad de una nitración selectiva de dioles. (Esquema 4.3) Las nitraciones son reacciones rápidas, exotérmicas y relativamente peligrosas realizadas en reactores batch. Por este motivo, se pueden considerar buenas candidatas para llevarlas a cabo mediante procesos de flujo continuo. Al ser un proceso con una fase orgánica y otra acuosa, era necesario un mezclado muy eficiente. Esto les impidió llevar a cabo el proceso en grandes reactores, así que lograron aumentar la capacidad del mismo hasta un reactor de 150 mL, con el que lograban procesar 13 kg de material por hora. Luego de optimizar y asegurar el proceso, pasaron a realizar una unidad de producción a gran escala tipo *scaling-out*. Conectando en paralelo 8 reactores similares, lograron procesar aproximadamente 100 kg de material por hora. De esta manera pudieron producir más de media tonelada del producto de nitración deseado bajo BPM (Buenas Prácticas de Manufactura).



- Aumento de selectividad debido al control preciso de tiempo y temperatura
- Óptimo mezclado en sistema bifásico
- Disminución de riesgos debido a la reducción del volumen del reactor y a la incorporación de un intercambiador de calor y quencher en línea

Esquema 4.3: Nitración a gran escala usando mesoreactores de vidrio.³⁶

4.2.7. Flujo continuo y química verde

Desde su propia concepción en 1998, la química verde se define como el diseño de productos y procesos que reducen o eliminan la generación de sustancias peligrosas.³⁷ Años más tarde, también se establecieron los 12 principios "green" de la ingeniería.^{38,39} Por todo lo explicado previamente, se pueden exponer algunos puntos de correlación entre la química verde y la síntesis en flujo continuo:^{33,40,41}

- **Seguridad.** En este punto no se habla de una mejora en la seguridad de reactivos e intermediarios, lógicamente, sino que el pequeño volumen contenido en estos reactores ofrecen un control muy bueno sobre procesos altamente exotérmicos. Además, el hecho de que no haya un espacio de aire en estos reactores hace que no se acumulen intermediarios altamente inestables.⁴² En la misma línea, el proceso en flujo continuo permite el trabajar con intermediarios peligrosos sin necesidad de aislarlos, al punto de empezar a permitir el trabajo en procesos químicos que por su alta peligrosidad era impensado poder trabajarlos (*forbidden chemistries*).⁴³
- **Velocidad.** Si bien condiciones de temperatura y presión altas no parecerían estar en concordancia con la química verde tradicional, la excelente eficiencia de intercambio de calor y los pequeños volúmenes empleados en flujo continuo, hacen que la energía requerida sea menor que en procesos en batch. La reducción de tiempos de procesos tiene una relación directa en la reducción de costos operativos y energéticos y en la reducción de tiempos de exposición a riesgos para los operarios.
- **Eficiencia y Calidad.** El control preciso de temperatura y t_R que esta técnica ofrece, repercute en minimizar impurezas, alta selectividad y consecuente maximización de rendimientos. Todo esto lleva a minimizar residuos, ya sea del proceso o la purificación, reduciendo apreciablemente valores del factor E. Por ejemplo, una optimización en flujo continuo de un proceso de síntesis de atropina, pudo reducir el factor E de 2245 a 24.⁴⁴ Por otra parte, esta

metodología permite de manera muy sencilla acoplar herramientas analíticas para monitorear en tiempo real la calidad del proceso, necesidad indispensable para la química verde de acuerdo a los principios establecidos.

- **Ahorro de recursos.** Quizas este punto es un poco corolario de todos los anteriores, pero es digno de destacar. Las facilidades de optimización y escalabilidad que ofrece la técnica son muy amplias, y todo esto repercute en un ahorro de materias primas muy grande. Por otra parte, la posibilidad de montar de manera sencilla reactores en flujo en lugares cercanos a donde se produce la materia prima, repercute en un ahorro de costos de transporte. En un caso real de estudio de LCA, se evaluó el consumo global de recursos para la producción de galantamina HBr (un medicamento para el tratamiento de Alzheimer): con el cambio de sólo 1 de 9 pasos de síntesis de batch a flujo se obtuvo una reducción en los requerimientos de recursos del 24%.^{41,45}

4.3. Anatomía de un reactor de flujo continuo

Al día de la fecha varias compañías ofrecen módulos de reactores en flujo continuo de manera comercial (Figura 4.4). Por otra parte, la mayoría de los grupos de investigación continúa trabajando con reactores del tipo BIY. Todos tienen en común la misma anatomía, la que se podría dividir en tres grandes partes: un módulo de bombeo, un módulo de reacción y accesorios. El Esquema 4.4 muestra de manera general estas partes, con algunas partes disponibles comercialmente.^{13,46}

Las partes representadas en el Esquema 4.4 son las siguientes:

- **Bombas:** Hay varios tipos de maneras de inyectar los reactivos en un sistema en flujo continuo. Los primeros reportes de este tipo de metodología fueron hechos utilizando bombas de HPLC que estaban fuera de servicio. Para la inyección de gases se usan equipos más sofisticados y la inyección de sólidos suele ser evitada ya que trae aparejado problemas de atascos en los conectores, sin embargo hay algunos reportes de reacciones llevadas a cabo inyectando suspensiones sólido-líquido. Los tres tipos de bombas para inyección de líquidos son los mostrados en el Esquema 4.4:
 - a- bomba de jeringa,
 - b- bomba peristáltica,
 - c- bomba de HPLC.
- **Reactores:** Respecto a los reactores, hay tantos tipos desarrollados para flujo continuo como laboratorios que trabajan la metodología. En general,



(a) H-Cube Pro, de ThalesNano



(b) Flowsyn, de Uniqsis



(c) Asia, de Syrris.



(d) Flowstart EVO, de FutureChemistry



(e) R-Series, de Vapourtec



(f) Labrix S1, de Chemtrix BV

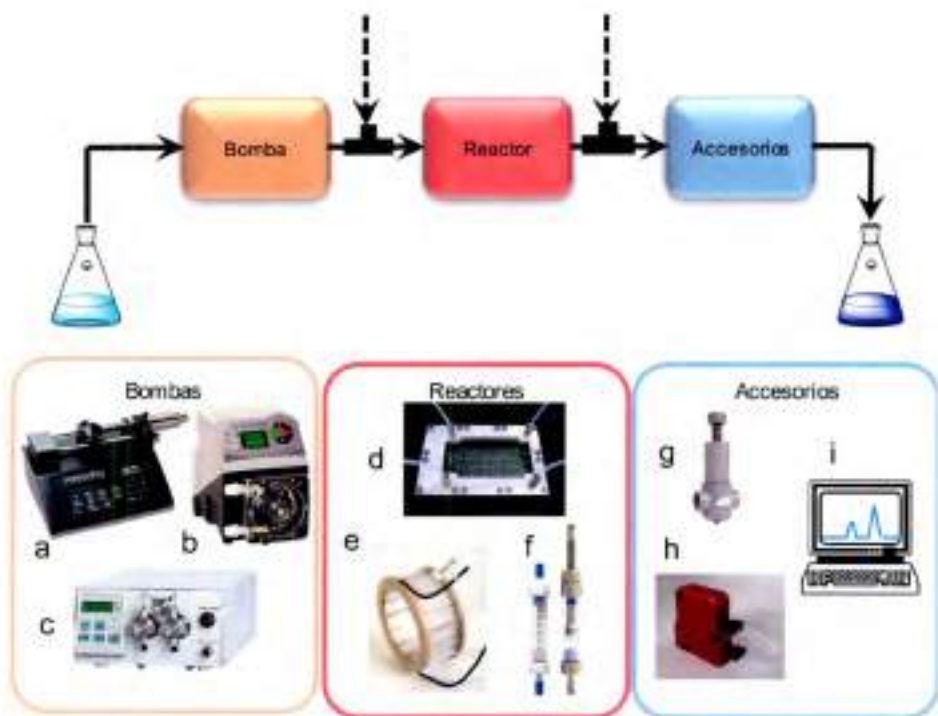
Figura 4.4: Algunos reactores de flujo continuo comerciales

consisten en secciones tubulares de diferentes tamaños, que son sometidas a diferentes tipos de fuentes de energía. Los más comunes son reactores térmicos, pero también pueden ser de microondas⁴⁷, ultrasonido⁴⁸, de radio-frecuencia⁴⁹, fotoquímico⁵⁰ o electroquímico⁵¹. El diseño de los reactores se agrupan en tres grandes grupos (Esquema 4.4):

- **d- reactor tipo chip**, utilizados para llevar a cabo optimizaciones y muy prácticos para reacciones fotoquímicas y electroquímicas,
 - **e- reactor tipo bobina**, los más comunes, tanto comerciales como diseñados de manera "artesanal" en cada laboratorio,
 - **f- reactor tipo columna**, utilizados para llevar a cabo reacciones heterogéneas sólido-líquido, en los cuales se suele soportar un reactivo o catalizador en una matriz sólida, con la que se rellena el reactor.
- **Accesorios:** Más allá de las bombas y los reactores, se pueden conectar a la línea de flujo variedad de accesorios. Entre los más comunes, se encuentran las uniones, que suelen ser tipo T o Y, fundamentales para la conexión de distintas corrientes en equipos de reacciones de múltiples pasos. Otro accesorio muy frecuente es una unidad de quencheo, que no suele ser más que la conexión a la salida del reactor de una corriente de solución que corte con la reacción. En el Esquema 4.4 se muestran algunos más:
- **g- BPR (Back Pressure Regulator, Regulador de Presión de Salida)**, es un accesorio indispensable cuando se realizan reacciones con gases o a temperaturas por encima del punto de ebullición de alguno de los componentes,
 - **h- extractor líquido-líquido**, es un accesorio muy útil cuando se realizan reacciones en dos fases líquido-líquido, poseyendo una corriente de entrada y dos de salida, por las que salen ambas soluciones separadas,
 - **i- accesorios de análisis**, es cada vez más habitual el diseño de módulos de flujo continuo en los cuales se conecta en línea algún método de análisis para estudiar la reacción en tiempo real, siendo muy prácticos a la hora de la optimización del proceso. Se han reportado equipos con análisis en línea mediante UV⁵², IR⁵³, raman⁵⁴, fluorescencia⁵⁵, NMR⁵⁶, HPLC⁵⁷ y MS⁵⁸.

4.4. Síntesis en varias etapas en flujo continuo

Uno de los desafíos más grandes para la química orgánica es la síntesis en varias etapas (*multi-step synthesis*). Moléculas utilizadas en el desarrollo de fármacos y



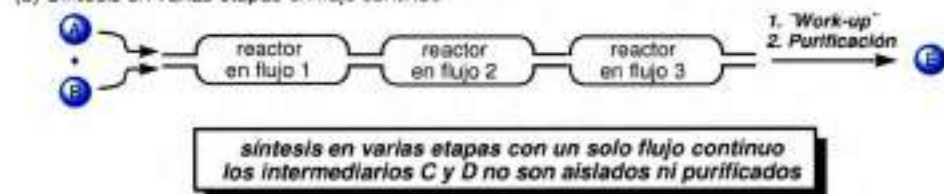
Esquema 4.4: Partes generales de un reactor de flujo continuo.

agroquímicos o en la síntesis de materiales tienen una complejidad importante e, indefectiblemente, para poder sintetizarlas se debe atravesar por muchos pasos de reacción. La forma tradicional para llevar a cabo una síntesis en varias etapas en un reactor en batch consiste en la repetición iterativa de cada paso de reacción. Generalmente, luego de cada paso de reacción los productos son aislados de la mezcla de reacción y purificados a fin de remover cualquier sub-producto indeseado que pueda interferir con el siguiente paso de síntesis (Esquema 4.5, (a)). A pesar de que este procedimiento es la base sobre la cual se apoya toda la síntesis moderna, el mismo demanda mucho tiempo, suele ser inconducente y está en franco contraste con las vías biosintéticas de la naturaleza.⁵⁹

(a) Síntesis en varias etapas tradicional



(b) Síntesis en varias etapas en flujo continuo



Esquema 4.5: Estrategias de síntesis en varias etapas.

Cada vez es más popular el desarrollo de métodos de síntesis en varias etapas en flujo continuo, ya que los mismos permiten combinar varias etapas de síntesis ininterrumpidas en un mismo equipo (Esquema 4.5, (b)). De esta manera se evitan etapas de aislamiento y purificación, con la consecuente ganancia de eficiencia y sustentabilidad del método.



Figura 4.5: Puntos en común y diferencias entre ambas metodologías.

4.5. Microondas vs Flujo Continuo

Desde el punto de vista técnico y de aplicabilidad, algunas observaciones pueden ser realizadas acerca de la síntesis orgánica asistida por microondas y en flujo continuo:⁴⁶

- En comparación con un reactor de microondas estándar, con un reactor en flujo continuo pueden alcanzarse temperaturas y presiones más elevadas, lo que permite mejores intensificaciones de procesos (NPW).
- Debido a la eficiente transferencia de calor que presentan los reactores en flujo continuo, ofrecen un mejor control de la temperatura en relación a los reactores de microondas.
- Los reactores de flujo continuo, a diferencia de los de microondas, no dependen de las cualidades dieléctricas de los solventes para poder calentarlos, lo que amplía el abanico de solventes posibles a utilizar.
- La síntesis en flujo continuo es directamente escalable, un problema crítico en las transformaciones en batch asistidas por microondas.

A modo de resumen, la Figura 4.5 expone las ventajas y desventajas de cada una de las metodologías.

Bibliografía

- [1] McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 6384–6389.
- [2] Goršek, A.; Glavič, P. *Chemical Engineering Research and Design* **1997**, *75*, 709–717.
- [3] Goršek, A.; Glavič, P. *Chemical Engineering Research and Design* **1997**, *75*, 718–723.
- [4] Löwe, H.; Ehrfeld, W. *Electrochimica Acta* **1999**, *44*, 3679–3689.
- [5] Köll, P.; Metzger, J. *Angewandte Chemie* **1978**, *90*, 802–803.
- [6] Brennecke, H. M.; Kobe, K. A. *Industrial and Engineering Chemistry* **1956**, *48*, 1298–1304.
- [7] Glasnov, T. *Continuous-Flow Chemistry in the Research Laboratory*; Springer International Publishing: Cham, 2016.
- [8] Planchestainer, M.; Contente, M. L.; Cassidy, J.; Molinari, F.; Tamborini, L.; Paradisi, F. *Green Chemistry* **2017**, *19*, 372–375.
- [9] Britton, J.; Raston, C. L.; Weiss, G. A. *Chemical Communications* **2016**, *52*, 10159–10162.
- [10] Asadi, M.; Hooper, J. E.; Lupton, D. W. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3729–3733.
- [11] Tran, D. T.; Chang, J. S.; Lee, D. J. *Applied Energy* **2017**, *185*, 376–409.
- [12] Günther, A.; Jensen, K. F. *Lab Chip* **2006**, *6*, 1487–1503.
- [13] Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chemical Reviews* **2017**, *117*, 11796–11893.

- [14] Leadbeater, N. E.; Vapourtec Ltd., *An Introduction to Flow Chemistry: A Practical Laboratory Course*. <https://www.vapourtec.com/products/e-series-support-for-flow-chemistry-training-education-teaching>
- [15] Darvas, E.; György, D. *Flow Chemistry. Fundamentals*; DE GRUYTER: Berlin, Boston, 2014; Vol. 1; Capítulo 2, pp 9–58.
- [16] Morse, P. D.; Beingsner, R. L.; Jamison, T. F. *Israel Journal of Chemistry* **2017**, *57*, 218–227.
- [17] Wilmad-LabGlass, Technical Information: Round Bottom Flask Diameters. https://www.wilmad-labglass.com/uploadedFiles/Main_Site/Pages/Support/round_bottom_flask_dias.pdf.
- [18] VidraFOC, Tubo de PFA (teflón) - vidraFOC. <http://www.vidrafoc.com/tubo-de-pfa-teflon-37405.html>.
- [19] Seeman, J. I. *Chemical Reviews* **1983**, *83*, 83–134.
- [20] Seeman, J. I. *Journal of Chemical Education* **1986**, *63*, 42–48.
- [21] Yoshida, J.-i. *Basics of Flow Microreactor Synthesis*; SpringerBriefs in Molecular Science; Springer Japan: Tokyo, 2015; p 108.
- [22] Mallia, C. J.; Baxendale, I. R. *Organic Process Research and Development* **2016**, *20*, 327–360.
- [23] Kouridaki, A.; Huvaere, K. *Reaction Chemistry & Engineering* **2017**, *2*, 590–597.
- [24] He, Z.; Jamison, T. F. *Angewandte Chemie - International Edition* **2014**, *53*, 3353–3357.
- [25] Hessel, V. *Chemical Engineering and Technology* **2009**, *32*, 1655–1681.
- [26] Hessel, V.; Kralisch, D.; Kockmann, N.; Noël, T.; Wang, Q. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 746–789.
- [27] Movsisyan, M.; Delbeke, E. I. P.; Berton, J. K. E. T.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; Stevens, C. V. *Chemical Society Reviews* **2016**, *45*, 4892–4928.
- [28] Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angewandte Chemie - International Edition* **2015**, *54*, 6688–6728.
- [29] Malet-Sanz, L.; Susanne, F. *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 4062–4098.

- [30] Damm, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Organic Process Research & Development* **2010**, *14*, 215–224.
- [31] Morschhäuser, R.; Krull, M.; Kayser, C.; Boberski, C.; Bierbaum, R.; Püschner, P. A.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Green Processing and Synthesis* **2012**, *1*, 281–290.
- [32] Sauks, J. M.; Mallik, D.; Lawryshyn, Y.; Bender, T.; Organ, M. *Organic Process Research & Development* **2014**, *18*, 1310–1314.
- [33] Newman, S. G.; Jensen, K. F. *Green Chemistry* **2013**, *15*, 1456–1472.
- [34] Wiles, C.; Watts, P. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, 1655–1671.
- [35] Zaborenko, N.; Bedore, M. W.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Organic Process Research & Development* **2011**, *15*, 131–139.
- [36] Braune, S.; Pöchlauer, P.; Reintjens, R.; Steinhöfer, S.; Winter, M.; Lobet, O.; Guidat, R.; Woehl, P.; Guermeur, C. *Chimica Oggi* **2009**, *27*, 26–29.
- [37] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, 1998.
- [38] Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. *Environmental Science & Technology* **2003**, *37*, 94A–101A.
- [39] Abraham, M. A.; Nguyen, N. *Environmental Progress* **2003**, *22*, 233–236.
- [40] Wiles, C.; Watts, P. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 55–62.
- [41] Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2017**, *7*, 6–12.
- [42] Kockmann, N.; Roberge, D. M. *Chemical Engineering and Technology* **2009**, *32*, 1682–1694.
- [43] Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Chimica Oggi/Chemistry Today* **2015**, *33*, 18–24.
- [44] Bédard, A. C.; Longstreet, A. R.; Britton, J.; Wang, Y.; Moriguchi, H.; Hicklin, R. W.; Green, W. H.; Jamison, T. F. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2017**, *25*, 6233–6241.
- [45] Van der Vorst, G.; Aelterman, W.; De Witte, B.; Heirman, B.; Van Langenhove, H.; Dewulf, J. *Green Chemistry* **2013**, *15*, 744–748.
- [46] Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 11956–11968.

- [47] Obermayer, D.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 6657–6669.
- [48] Noël, T.; Naber, J. R.; Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F.; Buchwald, S. L. *Chemical Science* **2011**, *2*, 287–290.
- [49] Ceylan, S.; Coutable, L.; Wegner, J.; Kirschning, A. *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 1884–1893.
- [50] Lisiecki, K.; Czarnocki, Z. *Organic Letters* **2018**, *20*, 605–607.
- [51] Watts, K.; Baker, A.; Wirth, T. *Journal of Flow Chemistry* **2014**, *4*, 2–11.
- [52] Benito-Lopez, F.; Verboom, W.; Kakuta, M.; Gardeniers, J. H. G. E.; Egberink, R. J. M.; Oosterbroek, E. R.; van den Berg, A.; Reinhoudt, D. N. *Chemical Communications* **2005**, 2857–2859.
- [53] Lange, H.; Carter, C. F.; Hopkin, M. D.; Burke, A.; Goode, J. G.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chemical Science* **2011**, *2*, 765–769.
- [54] Hamlin, T. A.; Leadbeater, N. E. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, *9*, 1843–1852.
- [55] Song, H.; Ismagilov, R. F. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 14613–14619.
- [56] Archambault, C. M.; Leadbeater, N. E. *RSC Advances* **2016**, *6*, 101171–101177.
- [57] Schafer, W. A.; Hobbs, S.; Rehm, J.; Rakestraw, D. A.; Orella, C.; McLaughlin, M.; Ge, Z.; Welch, C. J. *Organic Process Research and Development* **2007**, *11*, 870–876.
- [58] Browne, D. L.; Wright, S.; Deadman, B. J.; Dunnage, S.; Baxendale, I. R.; Turner, R. M.; Ley, S. V. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2012**, *26*, 1999–2010.
- [59] Webb, D.; Jamison, T. E. *Chemical Science* **2010**, *1*, 675–680.

Parte II

Resultados Experimentales

En esta segunda parte del escrito se presentan los resultados más relevantes obtenidos durante el desarrollo del presente trabajo. Los resultados están divididos en otros cuatro capítulos.

En el capítulo 5, se describen los estudios cinéticos comparativos llevados a cabo, de una reacción de formación de *N*-óxidos de bencimidazol activada por calentamiento convencional o por microondas. Con este estudio, se pretendió indagar acerca de los efectos de las microondas sobre este tipo de reacciones.

El capítulo 6 está dedicado a mostrar los resultados de un método de síntesis de dos etapas consecutivas sin aislamiento ni purificación de intermediarios de *N*-óxidos de bencimidazol. Particularmente, esta metodología se desarrolló con radiación por microondas y con solventes sustentables. Por otra parte, a fin de evaluar cuán sustentable es dicho método, se analizaron distintas métricas verdes.

En el capítulo 7 se desarrolla la síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol pero esta vez a partir de una técnica novedosa en el laboratorio: la síntesis en flujo continuo. Este capítulo mostrará el desarrollo experimental y los detalles técnicos del proceso, llevado a cabo en condiciones sustentables y fácilmente escalable.

Por último, el capítulo 8 expone los resultados de un estudio teórico y experimental acerca del mecanismo de formación de *N*-óxidos de bencimidazol. Durante el transcurso de la tesis, al variar algunos sustratos para la síntesis, se encontró coincidencia en la formación de un producto en particular, cuya formación no había sido explicada hasta el momento. Para explicar estas observaciones, se recurrió a métodos computacionales en conjunto con estudios experimentales focalizados en algunos sustratos en particular.

Capítulo 5

Estudio Comparativo de la Formación de *N*-óxidos de Bencimidazol con Calentamiento Convencional y Microondas

Comparison is the death of joy.

Mark Twain

RESUMEN: Un punto controversial de la síntesis orgánica asistida por microondas es si existe un efecto específico o no-térmico producido por este tipo de radiación. Para investigar si algún efecto específico actúa sobre una reacción en particular, llevamos a cabo estudios cinéticos comparativos utilizando microondas y calentamiento convencional. La reacción de *N*-*n*-butil-2,6-dinitroanilina con NaOH en 10% 1,4-dioxano/agua y fuerza iónica 1 M fue estudiada a 50°C, en un intervalo de concentración de NaOH entre 0,1 y 1 M. Se obtuvieron dos productos: 7-nitro-2-*n*-propil-1*H*-bencimidazol 3-óxido y 2,6-dinitrofenol. Las constantes de velocidad observadas, así como las fracciones molares de los productos, las constantes de pseudo-primer orden y los parámetros de Arrhenius fueron calculados. Las diferencias en los resultados obtenidos entre ambos métodos de calentamiento se encuentran dentro del error experimental, sugiriendo que no hay un efecto específico de las microondas en esta reacción.

5.1. Antecedentes

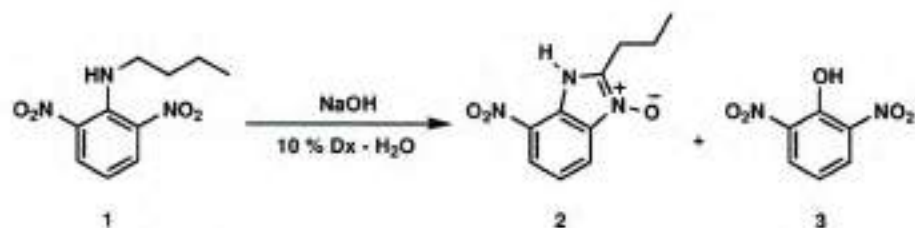
Con el surgimiento de la radiación por microondas como fuente de calentamiento al final del siglo pasado, su utilización también se ha trasladado a la química orgánica, desarrollándose así el área de MAOS.¹ Esta metodología ha sido aplicada a diferentes áreas tales como la química medicinal, bioquímica, química de los materiales, química analítica, química ambiental y química verde.² Desde el comienzo de su utilización, una importante discusión surgió en torno a si los efectos observados en las reacciones, - particularmente los tiempos más cortos de reacción, en comparación con calentamiento convencional - podían ser explicados como un fenómeno puramente térmico/cinético (efectos térmicos de microondas) o bien por un efecto específico o no-térmico de la radiación por microondas (Sección 3.4).¹⁻⁴ En este sentido, el diseño de experimentos que permitan arribar a resultados precisos y confiables es fundamental, ya que cualquier medición errónea puede dar lugar a interpretaciones confusas de las observaciones. Muchos estudios reportados en este campo no han podido ser concluyentes debido a que se han cometido algunas imprecisiones en la medición de ciertas variables, como la temperatura o la agitación.⁴

Una de las teorías acerca del aumento de la velocidad en algunas reacciones llevadas a cabo en microondas, es que la radiación modifica valores de energía de activación o bien el factor de frecuencia (A) en las reacciones químicas.^{1,3,5,6} Sin embargo, en bibliografía, hay muy pocos trabajos que encaran el estudio de los efectos de las microondas desde el punto de vista de la cinética de la reacción. Los estudios que se realizaron en esta línea en las últimas dos décadas, han sido muy cuestionados acerca de la precisión de dichas medidas.⁷ En los últimos años unos muy pocos trabajos han intentado estudiar de manera sistemática y precisa la cinética de reacciones bajo la influencia de radiación por microondas.⁸⁻¹⁰ Ya a finales del siglo pasado, cuando empezaban a observarse los beneficios de la radiación por microondas, comenzaron también a estudiarse los efectos. Raner y colaboradores, por ejemplo, han estudiado las cinéticas de la isomerización catalizada por ácido de carvona a carvacrol y de la reacción de Diels-Alder entre antraceno y maleato de dietilo, sin encontrar en ninguno de los casos diferencias en los parámetros cinéticos dentro del error experimental.¹¹

Ya desde el año 2000, en pleno auge de MAOS, algunos autores han reportado la observación de efectos no-térmicos. Tellez *et al.* reportaron cambios en los valores del parámetro pre-exponencial de Arrhenius (A) en reacciones de polimerización.¹² Patil y colaboradores han reportado cambios en el orden de reacción al realizar con microondas la reacción de transesterificación de aceite de *Camelina sativa*.¹³ En contraposición a esto, otros autores han investigado la cinética de las reacciones con métodos precisos de medición de temperaturas, para analizar aceleraciones de reacción encontradas al irradiar con microondas, sin

encontrar un efecto no-térmico de la irradiación. Gilday *et al.* han investigado el reordenamiento de Newman-Kwart en calentamiento convencional y microondas, sin encontrar diferencias en los parámetros cinéticos.⁹ Bana y Greiner estudiaron la reacción de sustitución entre 2-cloro-piridina y piperidina por calentamiento convencional y microondas, haciendo hincapié en la reproducibilidad del método y medición precisa de la temperatura.¹⁰ En este caso, tampoco encontraron efectos no-térmicos de las microondas sobre la reacción. Oliver Kappe, en este sentido, remarcó la importancia de una correcta medición de parámetros. Su grupo analizó varios casos que reportaron efectos no-térmicos de microondas y encontró que en la mayoría de éstos los efectos reportados eran erróneos debido a imprecisiones en la medición de la temperatura.⁷

En nuestro equipo de trabajo se ha estudiado de manera minuciosa la reacción de *N*-*n*-butil-2,6-dinitroanilina **1** en 10% dioxano-agua, en medio básico y a distintas concentraciones de base (Esquema 5.1). De esta reacción se forman como productos 7-nitro-2-propil-1*H*-bencimidazol 3-óxido (**2**) y 2,6-dinitrofenol (**3**). Mediante este tipo de estudios, se pudieron calcular las constantes de velocidad a las distintas concentraciones de base. Los datos obtenidos permitieron proponer un mecanismo de reacción para la formación de los productos.¹⁴



Esquema 5.1: Reacción escogida para el estudio comparativo.

En los últimos años, se realizaron estudios exploratorios de esta reacción en calentamiento por microondas en el laboratorio. En estas investigaciones, se observaron algunas variaciones en los resultados encontrados para la reacción llevada a cabo en microondas y en calentamiento convencional (Tabla 5.1).

Todo esto nos llevó a poner atención a este sistema, e intentar determinar si las observaciones encontradas pueden ser adjudicadas a efectos no-térmicos de la radiación por microondas.

Tabla 5.1: Resultados observados en estudios preliminares realizados en nuestro grupo de investigación.

| 1 | | 2 | 3 |
|---------------|------------|---------------|---------------|
| Calentamiento | Conversión | Rendimiento 2 | Rendimiento 3 |
| Convencional | 46% | 58% | 42% |
| Microondas | 54% | 73% | 27% |

5.2. Objetivos

- Realizar estudios cinéticos comparativos de la reacción de *N*-*n*-butil-2,6-dinitroanilina **1** en medio básico, con calentamiento convencional y microondas.
- Analizar los efectos que la radiación por microondas ejerce sobre esta reacción.

5.3. Resultados y Discusión

5.3.1. Sistema de Estudio

Se estudió la reacción mostrada en el Esquema 5.1. Cuando esta reacción se llevó a cabo en 60% dioxano-agua, en 20 min se obtuvo 95,6% de **2**.¹⁵ Bajo calentamiento por microondas, se obtuvieron rendimientos similares a los 10 min de reacción.

Conociendo estos resultados, llevamos a cabo estudios cinéticos comparativos de la reacción de *N*-*n*-butil-2,6-dinitroanilina **1** en medio básico, con calentamiento convencional y calentamiento por microondas.

5.3.2. Estudios Cinéticos con Calentamiento Convencional y Microondas

La reacción de **1** con NaOH en 10% v/v 1,4-dioxano/H₂O a 50° C y con fuerza iónica 1 M fue estudiada. Se siguió el decrecimiento de la absorbancia a 442 nm

(habiendo detenido la reacción en cada punto con el agregado de ácido). En este medio, dos puntos isobésticos fueron observados a 375 y 260 nm. (Figura 5.1)

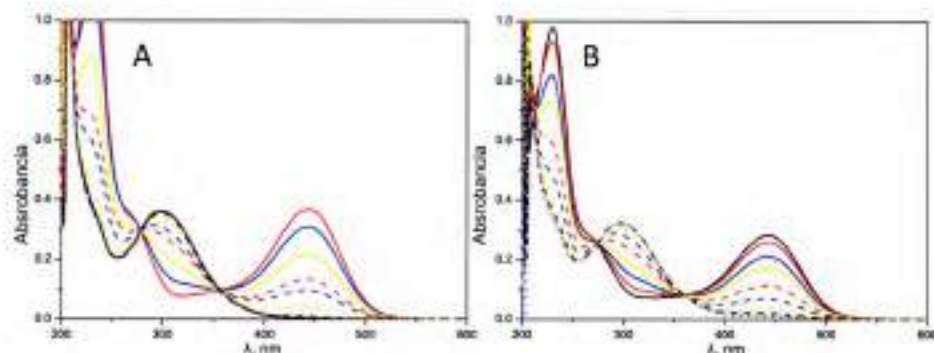


Figura 5.1: Absorbancia de **1** ($7,52 \times 10^{-5}$ M) en 10% 1,4-dioxano/ H_2O en medio ácido a diferentes tiempos de reacción con NaOH 0,601 M. Reacción llevada a cabo en calentamiento convencional (A) y calentamiento por microondas (B).

Los productos de las reacciones, 7-nitro-2-propil-1*H*-bencimidazol 3-óxido (**2**), y 2,6-dinitrofenol (**3**), fueron cuantificados por espectrofotometría UV-vis. En la Tabla 5.2 se muestran los valores de constantes de velocidad observadas, k_{obs} , fracciones molares de **2** y **3**, X_N y X_F respectivamente, y las constantes de velocidad de pseudo-primer orden para la formación de los productos, k_N y k_F , para **2** y **3**, respectivamente.

La gráfica de la distribución de los valores de k_{obs} respecto de la concentración de la base (Figura 5.2), muestra ser similar para ambos métodos de calentamiento. No se observa un cambio de pendiente entre los valores de constante de un calentamiento y otro.

Tabla 5.2: Constantes de velocidad y rendimientos para la reacción de **1** con NaOH a 50°C en 10% 1,4-dioxano/H₂O en calentamiento convencional y microondas

| [NaOH] M | Calentamiento Convencional | | | | | Calentamiento con Microondas | | | | |
|-------------|-----------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|-----------------------------------|
| | k_{obs}^{CC} $10^{-3}s^{-1}$ | X_N | k_{obs}^{CC} $10^{-3}s^{-1}$ | X_N | k_{obs}^{CC} $10^{-3}s^{-1}$ | k_{obs}^{MO} $10^{-3}s^{-1}$ | X_N | k_{obs}^{MO} $10^{-3}s^{-1}$ | X_N | k_{obs}^{MO} $10^{-3}s^{-1}$ |
| 0,998 | 1,51 | 0,84 | 12,7 | 0,16 | 2,42 | 1,6 | 0,77 | 12,3 | 0,23 | 3,68 |
| 0,902 | 1,11 | 0,83 | 9,22 | 0,17 | 1,89 | 1,34 | 0,80 | 10,7 | 0,20 | 2,68 |
| 0,851 | 1,15 | 0,84 | 9,66 | 0,16 | 1,84 | 1,23 | 0,81 | 9,96 | 0,19 | 2,34 |
| 0,799 | 1,19 | 0,86 | 10,2 | 0,14 | 1,67 | 0,927 | 0,78 | 7,23 | 0,22 | 2,04 |
| 0,697 | 0,905 | 0,85 | 6,84 | 0,15 | 1,21 | 0,655 | 0,85 | 5,57 | 0,15 | 0,982 |
| 0,601 | 0,789 | 0,91 | 7,18 | 0,09 | 0,710 | 0,541 | 0,83 | 4,49 | 0,17 | 0,921 |
| 0,499 | 0,631 | 0,88 | 5,55 | 0,12 | 0,757 | 0,517 | 0,87 | 4,50 | 0,13 | 0,672 |
| 0,301 | 0,265 | 0,87 | 2,31 | 0,13 | 0,345 | 0,283 | 0,89 | 2,52 | 0,11 | 0,311 |
| 0,147 | 0,14 | 0,89 | 1,25 | 0,11 | 0,154 | 0,148 | 0,90 | 1,33 | 0,10 | 0,148 |
| 0,096 | 0,088 | 0,89 | 0,783 | 0,11 | 0,068 | 0,097 | 0,88 | 0,854 | 0,12 | 0,116 |

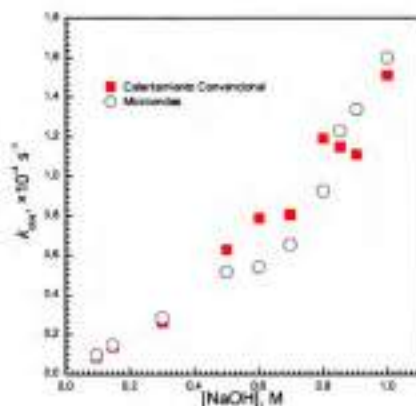


Figura 5.2: Valores de constantes de velocidad observadas (k_{obs}) versus [NaOH] para ambas fuentes de calentamiento

Puede observarse también, que en todos los casos, el producto principal es el *N*-óxido **2**, y que los rendimientos no varían demasiado con la variación de la concentración de HO⁻ (Figura 5.3). Esto difiere a lo observado en el mismo solvente a 25°C,¹⁴ en donde se encontró que el aumento de la concentración de la base favorecía la formación de 2,6-dinitrofenol (**3**), el producto de sustitución. Comparando los resultados obtenidos de las fracciones molares con calentamiento convencional y por microondas, no se observan diferencias significativas entre uno y otro método, indicando que no hay un efecto específico de las microondas en la distribución de productos en esta reacción.

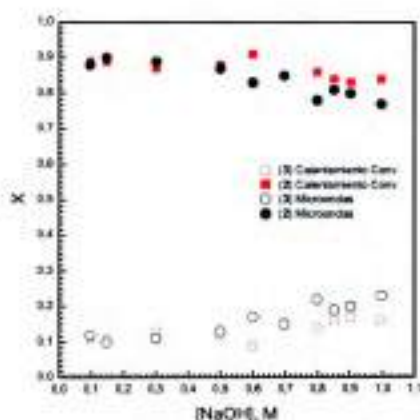


Figura 5.3: Valores de fracción molar (X) de los productos 2 y 3 versus $[\text{NaOH}]$ para ambas fuentes de calentamiento

Las gráficas de las constantes de pseudo-primer orden observadas para la formación de 2 (k_N), en función de HO^- (Figura 5.4), se ajustaron a las ecuaciones 5.1 y 5.2, para calentamiento convencional y calentamiento por microondas, respectivamente. De esta manera, se pudieron calcular las constantes de segundo orden para la reacción con ambos métodos de calentamiento. Éstas son: $k_{2N}^{CC} = (1,15 \pm 0,04) \times 10^{-3}$ y $k_{2N}^{MO} = (1,05 \pm 0,06) \times 10^{-3}$.

$$k_N^{CC} = (1,15 \pm 0,04) \times 10^{-3}[\text{OH}^-] \quad (5.1)$$

$$k_N^{MO} = (1,05 \pm 0,06) \times 10^{-3}[\text{OH}^-] \quad (5.2)$$

Por otro lado, las constantes de velocidad de pseudo-primer orden observadas para la formación de 3 se correlacionan de manera no-lineal con la concentración de HO^- (Figura 5.5), y los datos se ajustan a las ecuaciones 5.3 y 5.4. De esta manera se obtuvieron los siguientes valores de constantes de segundo orden: $k_{2F}^{CC} = (2,47 \pm 0,06) \times 10^{-4}$ y $k_{2F}^{MO} = (3,3 \pm 0,2) \times 10^{-4}$.

$$k_F^{CC} = (2,47 \pm 0,06) \times 10^{-4}[\text{OH}^-]^2 \quad (5.3)$$

$$k_F^{MO} = (3,3 \pm 0,2) \times 10^{-4}[\text{OH}^-]^2 \quad (5.4)$$

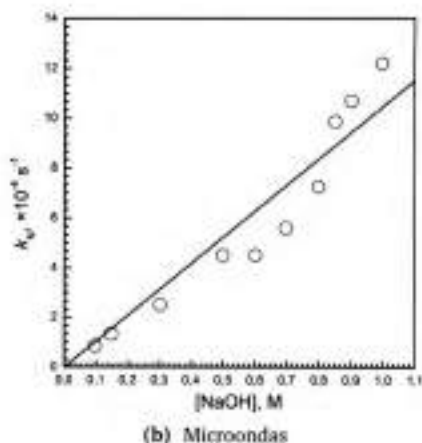
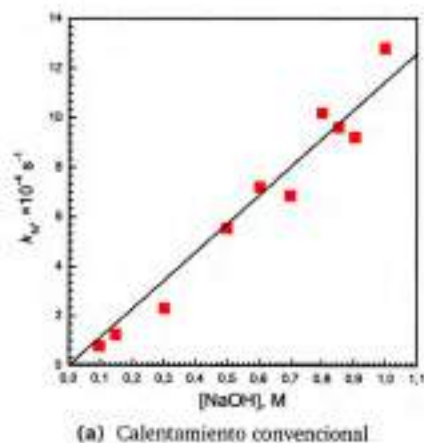


Figura 5.4: Gráficas de k_N versus $[\text{NaOH}]$

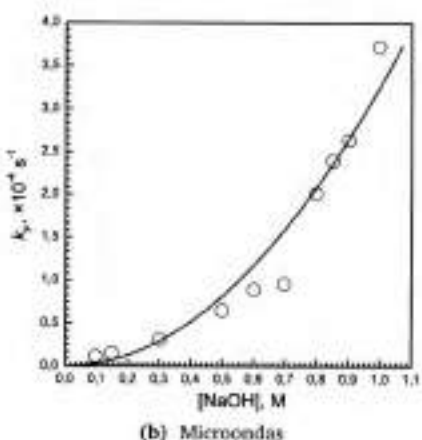
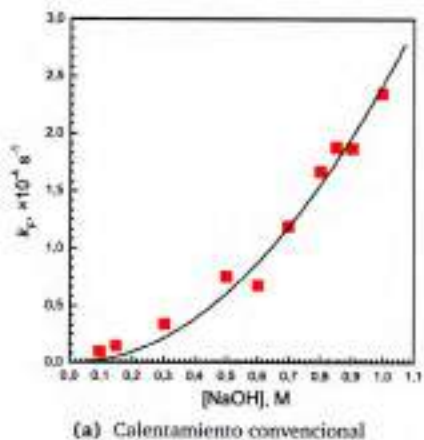


Figura 5.5: Gráficas de k_F versus $[\text{NaOH}]$

Tabla 5.3: Constantes de velocidad y rendimientos para la reacción de **1** con NaOH en 10% 1,4-dioxano/H₂O a diferentes temperaturas en calentamiento convencional y microondas

| T °C | Calentamiento Convencional | | | | | Calentamiento con Microondas | | | | |
|---------|------------------------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------------------|------------------------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------------------|
| | k_{obs} $10^{-3}s^{-1}$ | X_N | k_p^{CC} $10^{-3}s^{-1}$ | X_F | k_p^{CC} $10^{-3}s^{-1}$ | k_{obs} $10^{-3}s^{-1}$ | X_N | k_p^{MO} $10^{-3}s^{-1}$ | X_F | k_p^{MO} $10^{-3}s^{-1}$ |
| 25° | 0,0716 | 0,614 | 0,440 | 0,386 | 0,276 | | | | | |
| 40 | 0,655 | 0,68 | 4,45 | 0,32 | 2,10 | 0,345 | 0,79 | 2,73 | 0,21 | 0,725 |
| 50 | 0,805 | 0,85 | 6,84 | 0,15 | 1,21 | 0,655 | 0,85 | 5,57 | 0,15 | 0,983 |
| 60 | 2,43 | 0,78 | 19,0 | 0,22 | 5,35 | 2,73 | 0,84 | 22,9 | 0,16 | 4,37 |
| 70 | | | | | | 5,87 | 0,86 | 50,5 | 0,14 | 8,22 |

^aTomado de Ref.¹⁴

5.3.3. Parámetros de Activación

El efecto de la temperatura sobre la reacción también fue estudiado con calentamiento convencional y por microondas. En la Tabla 5.3 se muestran los resultados obtenidos.

A través de la gráfica de los datos correspondientes para la formación de **2** y **3** de acuerdo a la Ecuación 5.5 y Ecuación 5.6, se pueden calcular la energía de activación, E_a , el factor pre-exponencial, A , la entalpía de activación, ΔH^\ddagger y la entropía de activación, ΔS^\ddagger .

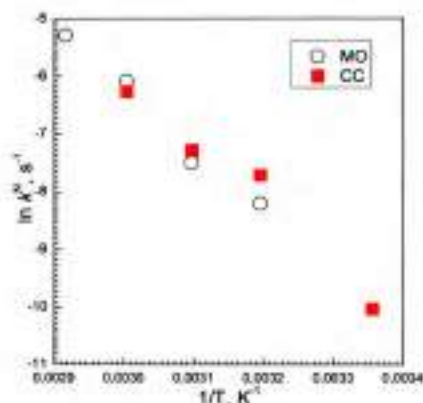
$$\ln k = \ln A - \left(\frac{E_a}{R} \right) \frac{1}{T} \quad (5.5)$$

$$\ln \left(\frac{k}{T} \right) = \ln \left(\frac{k_b}{h} \right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \left(\frac{\Delta H^\ddagger}{R} \right) \frac{1}{T} \quad (5.6)$$

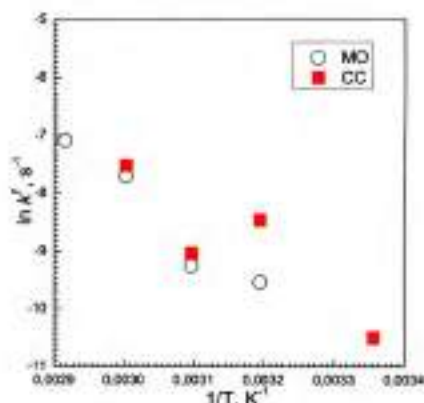
Al determinarse las energías de activación y los factores pre-exponenciales para la formación de **2** y **3**, a partir de la gráfica de la ecuación 5.5 (Figura 5.6), no se encontraron diferencias significativas para los valores calculados entre ambos métodos de calentamiento. (Tabla 5.4)

Por otra parte, se calcularon también los valores de ΔH^\ddagger y la entropía de activación, ΔS^\ddagger , a partir de la Ecuación 5.6 y la correspondiente gráfica de $\ln(k/T)$ vs. $1/T$. (Figura 5.7). Nuevamente, no se encontraron diferencias para estos valores comparando ambos métodos de calentamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 5.4.

Los resultados obtenidos indican que los parámetros de activación son independientes del método de calentamiento. De esta manera, se puede afirmar que no existe ningún tipo de efecto no-térmico de microondas en la reacción en estudio. Se considera que, dados los tiempos largos en los que se llevaron a cabo los estudios cinéticos (al menos 3 horas), los tiempos de calentamiento hasta alcanzar

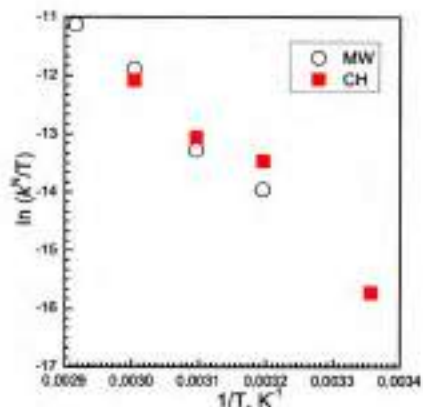


(a) Formación del N-óxido 2

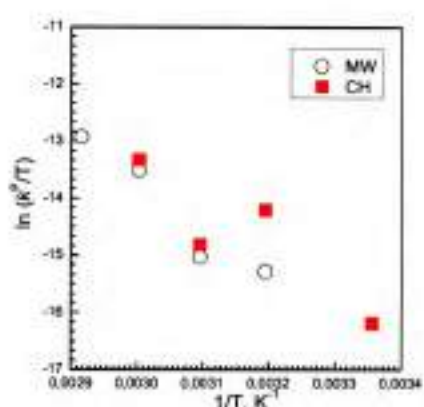


(b) Formación del fenol 3

Figura 5.6: Gráfica de $\ln k$ vs. $\frac{1}{T}$ para la formación de 2 y 3 para ambos métodos de calentamiento.



(a) Formación del N-óxido 2



(b) Formación del fenol 3

Figura 5.7: Gráfica de $\ln(k/T)$ vs. $1/T$ para la formación de 2 y 3 para ambos métodos de calentamiento.

Tabla 5.4: Parámetros de activación para la formación de **2** y **3** a partir de la reacción de **1** con NaOH en 10% 1,4-dioxano/H₂O a diferentes temperaturas en calentamiento convencional y microondas

| Método de Calentamiento | Formación de 2 | | | | Formación de 3 | | | |
|-------------------------|--|--------|---|---|--|--------|---|---|
| | E _a kJ mol ⁻¹ | lnA | ΔH [‡] kJ mol ⁻¹ | ΔS [‡] JK ⁻¹ mol ⁻¹ | E _a kJ mol ⁻¹ | lnA | ΔH [‡] kJ mol ⁻¹ | ΔS [‡] JK ⁻¹ mol ⁻¹ |
| Microondas | 91 ± 9 | 26 ± 3 | 88 ± 9 | -34 ± 5 | 79 ± 15 | 21 ± 6 | 76 ± 15 | -82 ± 33 |
| Convencional | 86 ± 12 | 25 ± 4 | 83 ± 12 | -46 ± 11 | 62 ± 21 | 15 ± 8 | 67 ± 18 | -106 ± 67 |

las temperaturas de reacción entre un método y otro no interfieren en los parámetros cinéticos; pero en tiempos más cortos y temperaturas mayores, como en el caso de los experimentos previos que dieron lugar al presente estudio, el rápido calentamiento que ofrece la radiación por microondas puede influir significativamente en el tiempo de reacción.

Por otra parte, en base a estudios *in silico*, Rodríguez *et al.* han propuesto recientemente que para una reacción con baja energía de activación (<84 kJ mol⁻¹), lo más probable es que no se observen mejoras en la reacción al realizarla por calentamiento con microondas.^{2,16} Analizando los resultados mostrados en el presente capítulo, cuya energía de activación calculada, con su error experimental, se encuentra en ese umbral de energía, se puede considerar que la reacción en estudio se encuentra dentro de ese grupo de reacciones, en las cuales es probable no observar mejoras al calentarla con microondas.

De todas maneras, si bien no hay un efecto no-térmico de la radiación por microondas en esta reacción, esto no va en desmedro de la utilización de la metodología para la síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol. Los efectos térmicos que ofrece la radiación por microondas, como el calentamiento rápido o el sobrecalentamiento, tienen un efecto positivo directo sobre esta reacción, debido a las altas temperaturas de descomposición de los reactivos y productos, y de las bajas presiones de vapor de los solventes. Mediante la asistencia por microondas, esta reacción puede desarrollarse como un proceso intensificado para sintetizar productos de manera más limpia y en tiempos cortos.

5.4. Experimental

5.4.1. Materiales y reactivos

Todas las soluciones acuosas fueron preparadas utilizando agua filtrada con un equipo Millipore Milli-Q. Todos los reactivos inorgánicos empleados fueron de grado analítico y utilizados sin previa purificación. Las concentraciones de NaOH son expresadas en relación al volumen total de solvente (1,4-dioxano + H₂O). Las

TLC (*Thin-layer Chromatography*, Cromatografía en capa fina) se realizaron con sílica-gel Merck (60 DGF254). N-butilamina (Sigma-Aldrich) se anhidró con granallas de KOH hasta la saturación por 12 horas. Luego se calentó a reflujo sobre sodio metálico, y finalmente se destiló a temperatura constante (78°C). Finalmente se realizó un control por ¹H-NMR del destilado para verificar la pureza que fue mayor al 99%. 1,4-dioxano (Cicarelli) fue purificado de acuerdo a protocolos previamente descritos.^{17,18}

5.4.2. Equipamiento

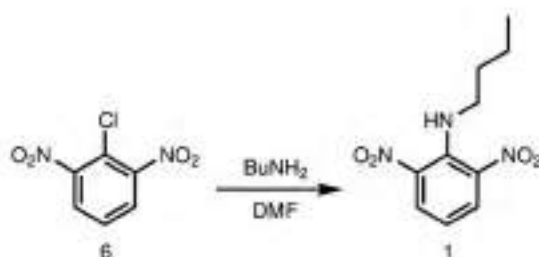
Los espectros UV-visible fueron tomados con un espectrofotómetro de doble haz Shimadzu UV-1800. Los espectros de ¹H-RMN fueron adquiridos en un equipo Bruker Advance II FT-400 MHz (1H a 400 y 13C a 100 MHz) utilizando CDCl₃ ó DMSO-d₆ como solvente. Los corrimientos químicos (δ) se encuentran informados en partes por millón (ppm) tomando como referencia la señal residual de los solventes utilizados y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las determinaciones de punto de fusión se llevaron a cabo en un equipo digital de punto de fusión Thermo, modelo IA9100.

Los experimentos con radiación por microondas fueron realizados en un reactor de microondas monomodo CEM Discover, cuyo frecuencia de irradiación es de 2455 MHz, con potencia máxima de 300 watts ± 10%. Se utilizó el software acoplado Synergy para el seguimiento de las reacciones. El monitoreo de la temperatura se realizó con un sensor IR, calibrado y testeado con un termómetro digital externo para cada reacción.

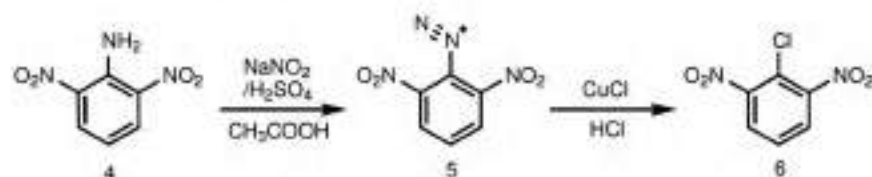
5.4.3. Síntesis de compuestos

5.4.3.1. 2-cloro-1,3-dinitrobenzono (6)

A fin de obtener los compuestos puros para la utilización posterior en el análisis de los estudios cinéticos, se necesitó sintetizar 2-cloro-1,3-dinitrobenzono (6) (Esquema 5.2). Para llevar a cabo la misma, se realizó una adaptación de una síntesis del mismo compuesto previamente reportada.¹⁹ Se disolvieron 4 mmol (0,72 g) de 2,6-dinitroanilina (Sigma-Aldrich) (4) en 10 mL de ácido acético y se preparó una solución con 4,4 mmol de nitrito de sodio (NaNO₂) (0,34 g) en 4 mL de H₂SO₄. Una vez obtenidas ambas soluciones, se vertió la solución de NaNO₂ en la solución del sustrato, y se mantuvo con agitación durante 45 min a 40° C. De esta manera, se obtuvo la sal de diazonio (5). Paralelamente, se disolvieron 8,8 mmol (0,88 g) de cloruro cuproso (CuCl) en 8 mL de HCl, solución que fue mantenida en un baño de hielo/sal.



Esquema 5.3: Síntesis de *N*-n-butil-2,6-dinitroanilina (1)



Esquema 5.2: Síntesis de 1-cloro-2,6-dinitrobenzene (6)

Una vez obtenida la sal de diazonio, se agregó a la solución fría de CuCl de manera cuidadosa, debido a que es un proceso muy exotérmico. Una vez que cesó la efervescencia por la liberación de N₂, se calentó la mezcla a 80° C. Por último, se dejó enfriar la mezcla y se le agregó aproximadamente el doble de volumen de agua fría. El precipitado formado se filtró al vacío y se lavó con agua fría. Se obtuvieron cristales verde-amarillo (0,48 g, 60%). Para caracterizar el compuesto formado se determinó el punto de fusión y el espectro de resonancia magnética nuclear de protones. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,87 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H). p.f. 85-86° C (lit. 86-87° C)¹⁹

5.4.3.2. *N*-n-butil-2,6-dinitroanilina (1)

Esta síntesis, se realizó mediante una reacción de S_NAr.²⁰ La misma consistió en utilizar el sustrato sintetizado anteriormente **6** y *n*-butilamina (BuNH₂) como nucleófilo (Esquema 5.3).

Para la síntesis, se disolvieron 1 mmol de (**6**) (0,202 g) y 2 mmol de BuNH₂ (0,147 g, 0,2 mL) en 1 mL de DMF. Esta solución se dejó con agitación y a temperatura

ambiente durante 2 horas y protegida de la luz. Finalizado este tiempo, se volcó la mezcla de reacción sobre 10 mL de agua destilada fría. Se observó la aparición de cristales amarillos, los cuales fueron filtrados al vacío. En algunos casos, cuando el precipitado filtrado era escaso, se realizaron extracciones con ciclohexano, el cual era posteriormente secado al vacío, para obtener el producto final. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,06 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,89 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,91 (td, $J = 6,9, 5,1$ Hz, 2H), 1,57 (p, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,28 (qt, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). p.f.: 40-41°C (41-42°C lit.²⁰).

5.4.3.3. 7-nitro-2-*n*-propil-1*H*-bencimidazol 3-óxido (2)

Mediante dos metodologías se llevó a cabo la síntesis de *N*-óxido (2), para contar con el mismo como patrón de comparación.

La primera de ellas, según un método previamente reportado por nuestro equipo de trabajo.¹⁵ La misma consistió en preparar una solución con 25 mg de **1** en una solución 60% 1,4-dioxano/agua, con NaOH 0,2 M. Esta solución se calentó a reflujo durante 20 min. Posteriormente, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se ajustó el pH hasta un valor de 6. En este punto se evaporó todo el solvente al vacío. El sólido obtenido fue purificado mediante una extracción con extractor Soxhlet. Mediante esta metodología se logró detectar e identificar al producto deseado, pero no en cantidades apreciables, por lo que se realizó además el método de síntesis explicado a continuación.

La metodología alternativa, se planteó en base a un método de síntesis reportado para *N*-óxidos de bencimidazol similares al que se necesitaba obtener.²¹ En este caso, se preparó una solución con 0,5 mmol de **1** y 1 mmol de carbonato de potasio (K_2CO_3). Ésta se llevó a reflujo durante 1 hora. Posteriormente, la solución se diluyó con 5 mL de agua y se extrajo con éter etílico. La porción acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo nuevamente. La porción orgánica se secó y luego se evaporó en rotavapor. Se obtuvo un sólido amarillo, con un rendimiento del 72%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz), δ , ppm: 7,95 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,4$, 1H), 7,29 (t, $J = 8,0$, 1H), 2,85-2,78 (m, CH_2 , 2H), 1,83-1,65 (m, CH_2 , 2H); 0,93 (t, $J = 7,4$, CH_3 , 3H).

5.4.3.4. 2,6-dinitrofenol (3)

El compuesto **3** se sintetizó a partir del compuesto **6**. Se preparó una solución con 1 mmol del sustrato en 20% dioxano/agua, con concentración de NaOH 0,5 M. Esta solución se dejó reaccionar con agitación durante 24 horas. La reacción se detuvo con la adición de HCl para neutralizar el NaOH. Se extrajo luego con 20 mL de éter etílico, y después con 50 mL de CH_2Cl_2 . El producto se caracterizó por $^1\text{H-NMR}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz), δ , ppm: 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$, 1H).

5.4.4. Estudios cinéticos

5.4.4.1. Procedimiento general

Todas las reacciones fueron iniciadas agregando el sustrato **1** disuelto en 1,4-dioxano a soluciones que contenían el resto de los componentes. Se utilizó NaCl como electrolito compensante para lograr una fuerza iónica 1 M. Los estudios cinéticos con variación de la concentración de la base, fueron llevados a cabo a 50°C. Por otra parte, los estudios realizados para determinar los parámetros de activación se llevaron a cabo en rangos de temperatura de 40 - 60°C y 40 - 70°C para calentamiento convencional y calentamiento por microondas, respectivamente.

Todas las cinéticas se llevaron a cabo en condiciones de pseudo-primer orden, con concentraciones del sustrato de $(7-8) \times 10^{-5}$ M. Todas las reacciones fueron seguidas midiendo la desaparición de **1**. Para ello, se medía el decaimiento de la absorbancia de alícuotas de 3 mL de la reacción a distintos tiempos, volcadas sobre 2 mL de HCl 2M, a 442 nm.

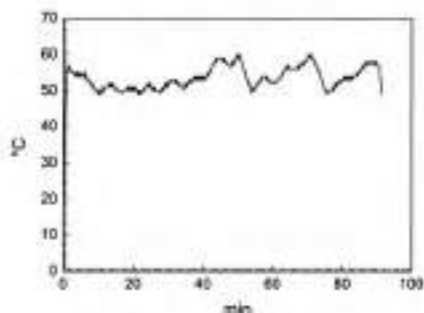
Los rendimientos de **2** y **3** fueron determinados espectrofotométricamente desde las soluciones de reacción luego de ~ 10 tiempos de vida media. Se midió absorbancia en medio básico a 370 y 432 nm. Los coeficientes de extinción molar (ϵ_{370}) son $5552 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ y $2699 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para **2** y **3**, respectivamente; mientras que a los coeficientes de extinción molar (ϵ_{442}) son $2477 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para **2** y $9080 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para **3**.¹⁴

5.4.4.2. Tratamiento de la temperatura

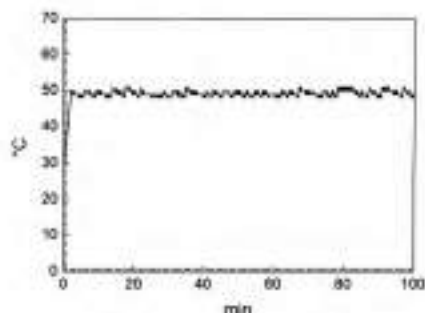
Mediante la utilización de un baño termostatzado, se fijó la temperatura en $\pm 1^\circ\text{C}$ para las cinéticas llevadas a cabo con calentamiento convencional. En el caso de las cinéticas en microondas, considerando la importancia en la exactitud y precisión de las mediciones de la temperatura en los experimentos,^{7,22} se diseñaron varias técnicas para obtener precisión y exactitud en la temperatura.

Esto puede observarse en la Figura 5.8. La parte (a) muestra como varía la temperatura utilizando el programa Estándar del software Synergy del equipo de microondas, el cual no fue utilizado finalmente dada la gran variación de la temperatura. En cambio, en la Figura 5.8b, se muestra la variación de la temperatura utilizando un programa SPS pre-establecido en el software. En este caso, se obtuvo una variación de $\pm 1^\circ\text{C}$, por lo cual resultó ser el elegido para llevar a cabo todos los estudios cinéticos. Este método permite escoger la potencia de irradiación del magnetron, la temperatura objetivo, el tiempo de irradiación, y el Δ de temperatura, es decir, la temperatura máxima, a la cual el magnetron frena su actividad, y la temperatura mínima, a la cual la irradiación comienza nuevamente.

El programa SPS fue el utilizado para todos los experimentos en microondas. Se programó la temperatura de $(50 \pm 2)^\circ\text{C}$ con una potencia de 20 W. Para las



(a) Programa Estándar a 50°C



(b) Programa SPS a 50°C

Figura 5.8: Variación de temperatura en el tiempo, para dos métodos de calentamiento con microondas.

reacciones llevadas a cabo a 40, 60 y 70°C, se utilizaron pulsos de 15, 25 y 30 W, respectivamente. En todos los casos, se alcanzó la temperatura deseada en menos de 3 minutos.

5.5. Conclusiones

Se logró realizar de manera satisfactoria un estudio cinético comparativo para la reacción de *N*-*n*-butil-2,6-dinitroanilina con NaOH en 10% 1,4-dioxano/agua en calentamiento convencional y por microondas. No se encontraron diferencias entre los valores de las constantes de velocidad observadas, ni así como tampoco entre las fracciones molares de los productos y las constantes de pseudo-primer orden calculadas utilizando ambos métodos de calentamiento. Se puede concluir que la distribución de productos depende de la temperatura de reacción, pero no de la fuente de calentamiento. Además, se calculó la energía de activación, ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger para las reacciones, nuevamente sin encontrar diferencias entre una metodología y al otra. Los resultados sugieren que no existe un efecto específico de las microondas en esta reacción.

Bibliografía

- [1] Perreux, L.; Loupy, A.; Petit, A. En *Microwaves in Organic Synthesis, Third Edition*, 3rd ed.; de la Hoz, A., Loupy, A., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012; Capítulo 4, pp 127–207.
- [2] Rodríguez, A. M.; Prieto, P.; de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, Á.; Martín, D. R.; García, J. I. *ChemistryOpen* **2015**, *4*, 308 – 317.
- [3] de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, Á.; Moreno, A. *Chemical Society Reviews* **2005**, *34*, 164–178.
- [4] Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 36–47.
- [5] Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199–9223.
- [6] Haque, E.; Khan, N. A.; Park, H. J.; Jung, S. H. *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16*, 1046–1052.
- [7] Kappe, C. O.; Pleber, B.; Dallinger, D. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 1088–1094.
- [8] Moseley, J. D.; Sankey, R. F.; Tang, O. N.; Gilday, J. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4685–4689.
- [9] Gilday, J. P.; Lenden, P.; Moseley, J. D.; Cox, B. G. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 3130–3134.
- [10] Bana, P.; Greiner, I. *Australian Journal of Chemistry* **2016**, *69*, 865–871.
- [11] Raner, K. D.; Strauss, C. R.; Vyskoc, F.; Mokbel, L. *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 950–953.
- [12] Mendoza Tellez, H.; Palacios Alquisira, J.; Rius Alonso, C.; López Cortés, J. G.; Alvarez Toledano, C. *International Journal of Molecular Sciences* **2011**, *12*, 6703–6721.

- [13] Patil, P.; Gude, V. G.; Pinappu, S.; Deng, S. *Chemical Engineering Journal* **2011**, *168*, 1296–1300.
- [14] Buján, E. I.; Cañas, A. I.; de Rossi, R. H. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2001**, 1973–1977.
- [15] Buján de Vargas, E. I.; Cañas, A. I. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 767–770.
- [16] Rodríguez, A. M.; Prieto, P.; de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 2371–7.
- [17] de Vargas, E. B.; de Rossi, R. H. *The Journal of Organic Chemistry* **1984**, *30*, 3978–3983.
- [18] de Rossi, R. H.; de Vargas, E. B. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 1533–1540.
- [19] Gunstone, F.; Horwood Tacker, S. *Journal of Applied Chemistry* **1952**, *2*, 204–208.
- [20] Salum, M. L. N-óxidos de Bencimidazol a Partir de Derivados de 2-nitroanilinas. Síntesis y Mecanismos. Tesis doctoral, Universidad Nacional de Córdoba, 2005.
- [21] Szczeciński, P.; Bartusik, D. *Journal of Chemical Research* **2002**, *2002*, 84–85.
- [22] Kappe, C. O. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 4977–4990.

Capítulo 6

Síntesis sustentable de *N*-óxidos de bencimidazol asistida por microondas

*There must be a better way to make the things
we want, a way that doesn't spoil the sky, or the
rain or the land*

Paul McCartney

RESUMEN: Los compuestos derivados de *N*-óxidos de bencimidazol exhiben un amplio rango de propiedades biológicas, ya sea en fármacos o bien en algunas formulaciones de plaguicidas. Por esta razón, es importante contar con caminos de síntesis eficientes y sustentables para esta familia de compuestos. Los métodos de síntesis más conocidos incluyen varios pasos de reacción, debido a que no han podido obtenerse por oxidación directa de bencimidazoles. En el presente capítulo se muestran los resultados del desarrollado de un método de síntesis “one-pot two-step” con calentamiento por microondas para varios derivados de *N*-óxidos de bencimidazol. El primer paso consiste en la reacción de 2-cloro-1-nitrobenzenos con aminoácidos o aminas primarias en etanol. En un segundo paso, se agrega una solución acuosa de K_2CO_3 0,2 M al medio de reacción. Ambos pasos se llevaron a cabo por calentamiento con microondas, a 120 °C durante 20 minutos. De esta manera se pudieron sintetizar *N*-óxidos de bencimidazol con buenos rendimientos, algunos de ellos no reportados en literatura anteriormente.

En el capítulo además, se muestran los resultados de cálculos de métricas de química verde, tales como Factor-E, EcoScale y Estrella Verde, a fin de cuantificar y comparar la sustentabilidad del proceso de síntesis. El presente método resulta

ser muy conveniente en cuanto a la sustentabilidad, ya que se utilizan solventes ambientalmente amigables, reemplazando así a otros más nocivos tales como DMF o 1,4-dioxano utilizados en métodos previamente descritos. Mediante esta metodología, además, se logra reducir el tiempo total de síntesis de más en más de un 60% y se evita un paso de aislamiento y purificación.

6.1. Antecedentes

Como ya se ha mencionado en la Parte I, nuestro equipo de trabajo ha desarrollado un método de síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol muy ventajoso.¹⁻³ El mismo consiste en dos reacciones: una S_NAr de una amina primaria o bien de un aminoácido sobre clorobenzenos con, al menos, un grupo nitro en la posición orto al cloro, y una reacción de ciclación de la anilina sustituida en medio básico (Esquema 6.1). Este método presenta la ventaja de producir bencimidazoles *N*-oxidados en un solo paso de reacción, en tiempos reactivamente cortos y con muy buenos rendimientos. Sin embargo, este procedimiento utiliza DMF y 1,4-dioxano como solventes. Éstos son solventes que la industria y los químicos orgánicos intentan evitar. Por ejemplo, el 1,4-dioxano produce peróxidos dificultando su manipulación y además es miscible con agua y de similar punto de ebullición, lo que dificulta la separación del mismo. Por otra parte, la DMF, está dentro de la categoría de CMR (Carcinogénico, Mutagénico o tóxico para la Reproducción) según la Unión Europea. En el afán de cuantificar y racionalizar la naturaleza de los solventes, grandes compañías químicas y farmacéuticas (Sanofi, GlaxoSmithKline, Pfizer, AstraZeneca) han esbozado guías de uso de solventes, teniendo en cuenta peligrosidad para la salud, toxicidad, inflamabilidad, entre otros.⁴⁻⁷ En todas estas guías, 1,4-dioxano y DMF son catalogados como peligrosos y se recomienda su reemplazo. Por otra parte, se utiliza NaOH como base para la segunda reacción. Si bien esta base es muy utilizada en la industria, es muy corrosiva y producir quemaduras graves. Por este motivo se recomienda utilizar Na_2CO_3 o K_2CO_3 como bases más "verdes".⁸

Cabe resaltar que en literatura se encontraron ejemplos donde se realizaban alguno de los pasos utilizando otro tipo de solventes. Szczecinski *et al.* llevaron a cabo reacciones de ciclación de anilinas sustituidas en etanol.⁹ Más aún, Cherng ha reportado reacciones de S_NAr sobre *o*-nitro-clorobenzenos con aminoácidos en agua, utilizando radiación con microondas.

Con esto en mente, y en consideración de los principios de la química verde,¹⁰ se pretendía reformular y mejorar el método de síntesis desarrollado en el grupo y



Esquema 6.1: Método de síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol desarrollado por el grupo.

utilizar microondas como fuente de calentamiento, aprovechando la velocidad de calentamiento y la posibilidad de realizar reacciones en sistemas cerrados. Finalmente, sabiendo de la importancia de la cuantificación y comparación de metodologías para la sustentabilidad ambiental, se pretende utilizar métricas específicas de la química verde.

6.2. Objetivos

- Sintetizar *N*-óxidos de bencimidazol a partir de 2-nitro-clorobencenos mediante una metodología sustentable.
- Comparar esta metodología con otras ya reportadas desde el punto de vista de la sustentabilidad.

6.3. Resultados y Discusión

6.3.1. Estudio Exploratorio

A través de la inspiración de un curso de posgrado dictado por el Dr. Rajender S. Varma, se intentó llevar a cabo un proceso "one-pot" sin solvente. El doctor Varma ha desarrollado muchos métodos de síntesis en microondas sin el uso de solventes¹¹. Por lo general, estos métodos aprovechan el estado de agregación líquido de alguno

de los reactivos a la temperatura de reacción. De esta manera se intentó llevar a cabo la reacción entre 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno, *n*-butilamina y NaOH (Capítulo 5) aprovechando que la amina se encuentra en estado líquido. Esto no prosperó ya que se detectó en mayor proporción 2,6-dinitro-*N*-butilánilina y 2,6-dinitrofenol (ambos productos de sustitución) que el buscado derivado de bencimidazol.

Una vez descartada la metodología sin solvente, se optó por llevar a cabo un proceso "one pot" en dos etapas consecutivas con solventes más sustentables. Ésto en parte motivado por la posibilidad de luego llevar a cabo esta metodología a flujo continuo. Los resultados de esta última metodología se desarrollarán en el capítulo siguiente.

A fin de obtener un buen método de síntesis en dos etapas, se procedió a determinar condiciones en las cuales la primera etapa, la S_NAr , funcione efectivamente. Se llevaron a cabo reacciones con condiciones similares a las ya reportadas por Cherng.¹² Esto es, en microondas, a 95 °C, durante 10 min, y utilizando agua como solvente, 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (**1**) como sustrato y distintas aminas y aminoácidos. La elección de dichas aminas y aminoácidos se basó, por un lado, en la disponibilidad de las mismas en el stock del laboratorio, y además, en que se pretendía tener aminas ya utilizadas previamente, a fin de poder comparar este método con otros previamente reportados.¹⁻³ Las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de microondas CEM Discover (Figura 6.1), en sistema cerrado. Cabe destacar que en todos los casos se encontraron problemas de solubilidad importantes: en la mayoría de los casos no se solubilizaban ni el sustrato ni la amina. Siendo el sustrato un sólido y las aminas líquidas, la mezcla de reacción se veía como un sistema de 2 o 3 fases muy heterogéneas, que incluso luego del calentado no alcanzaba uniformidad. Si bien se observó por TLC aparición del producto, nunca se pudo observar conversión completa. Por este motivo se decidió llevar a cabo la reacción utilizando etanol como solvente, y subir la temperatura a 120 °C. De esta manera sí se encontraron conversiones totales de productos a reactivos. Vale aclarar que tanto agua como etanol son considerados solventes sustentables en comparación con DMF.^{4,5,6}

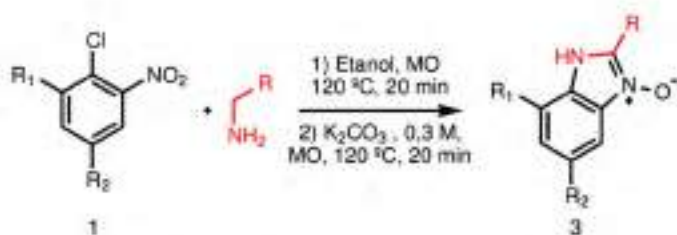
6.3.2. Sistema de dos pasos consecutivos "one-pot two-step"

Una vez perfeccionadas las condiciones para la reacción de S_NAr , se procedió a realizar la ciclación mediante el agregado de base. Se llevaron a cabo pruebas de realizar la reacción one-pot con todos los reactivos en una sola etapa, esto es, sustrato, amina y base agregados todos juntos en una sola etapa. Si bien se detectó presencia del derivado de bencimidazol deseado, siempre se encontró mayor proporción de la anilina producto de la S_NAr y del fenol, correspondiente a la sustitución nucleofílica del hidroxilo al anillo aromático. Este procedimiento quedó así descartado.



Figura 6.1: Reactor de microondas CEM Discover, el utilizado en todas las reacciones llevadas a cabo en microondas en esta tesis.

Luego se probó con agregar soluciones de NaOH concluído el paso de S_NAr , en concentraciones cercanas a 0,2 M, ya que por estudios previos en el grupo se sabía que en esas concentraciones se habían encontrado buenos resultados de síntesis,¹ y que además a altas concentraciones de la base, se promueve la formación del fenol en lugar del ciclo deseado.¹³ Sin embargo, con esta base y en las condiciones de reacción (10 min, 120 °C) se observaban nuevos productos secundarios, posiblemente debido a la formación de etóxido de sodio, propiciando reacciones colaterales. Por este motivo, y de acuerdo a nuestras pretenciones de sustentabilidad en el utilización de bases también,⁸ se utilizó K_2CO_3 . Luego de finalizado el primer paso de reacción, simplemente se adicionó alícuotas de solución acuosa de K_2CO_3 al medio de reacción. Con 10 min de reacción se observaba gran cantidad de producto de sustitución, así que finalmente se optó por repetir el programa utilizado para el primer paso (120 °C, 20 min). El proceso general se muestra en el Esquema 6.2.



Esquema 6.2: Esquema general del proceso "one-pot" en dos etapas realizado.

En la Tabla 6.1 se informan los rendimientos aislados de todos los productos sintetizados utilizando esta metodología. Los productos de las síntesis de las entradas h, i y j no habían sido reportados anteriormente.

6.3.3. Comparación del método con otros ya reportados

A fin de poder analizar la utilidad y robustez del método desarrollado, y de acuerdo a lo comentado en los antecedentes, se procedió a recavar información acerca los métodos desarrollados anteriormente para algunos de los *N*-óxidos de bencimidazol desarrollados.

6.3.3.1. Rendimientos

Ya sea por no haber sido reportado el rendimiento de algunas síntesis, o bien por no haber sido reportada la síntesis de algunos compuestos anteriormente, sólo se cuenta con información de algunos de ellos. En la Tabla 6.2 se muestran los rendimientos del método desarrollado en este trabajo en comparación con los reportados previamente.¹⁻³

No se observa una tendencia clara de comparación entre ambos métodos. Se observan algunos rendimientos por debajo de lo previamente reportado y algunos por encima. Cabe destacar que en el método aquí desarrollado se primó las condiciones de sustentabilidad por encima de la búsqueda de mejorar los rendimientos. Por este motivo todos los métodos de purificación se desarrollaron mediante extracciones líquido-líquido con acetato de etilo como solvente (otro "preferido" desde el punto de vista verde), y se evitaron purificaciones con columnas cromatográficas con solventes como hexanos y éter etílico, sí utilizados en los procedimientos reportados.

6.3.3.2. Comparación General de Condiciones

A fin de tener una idea acabada de los puntos más importantes que diferencian un método de otro, se confeccionó la Tabla 6.3.

6.3.3.3. EcoScale

De acuerdo a lo introducido en la Parte I (Capítulo 2), se procedió a realizar cálculos de EcoScale¹⁴ (El detalle de estos cálculos se encuentra en el Apéndice B). Considerando los puntos esbozados en la Tabla 6.3 y los valores de rendimientos, se obtuvo un valor de 9 puntos para el proceso reportado y un valor de 44 puntos para el proceso aquí desarrollado. (Figura 6.2)

Tabla 6.1: Rendimientos


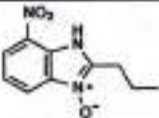

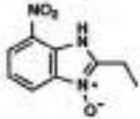

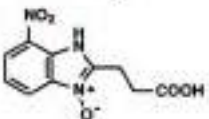

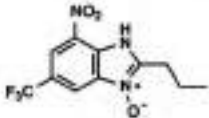

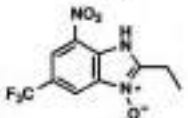

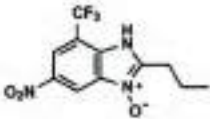

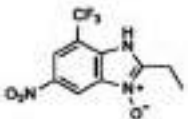

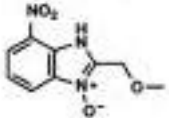

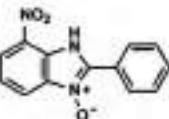

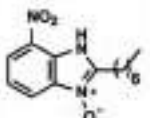
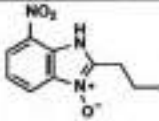
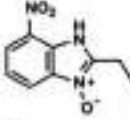
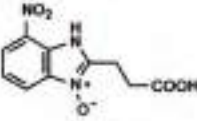
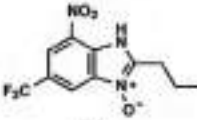
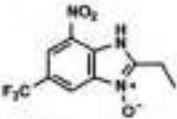
| Entrada | Amina utilizada | Producto | Rendimiento (%) |
|---------|---|---|-----------------|
| a |  |  | 54 |
| b |  |  | 58 |
| c |  |  | 66 |
| d |  |  | 55 |
| e |  |  | 42 |
| f |  |  | 23 |
| g |  |  | 27 |
| h |  |  | 75 |
| i |  |  | 90 |
| j |  |  | 85 |

Tabla 6.2: Comparación de rendimientos entre el método actual y los ya reportados

| Entrada | Producto | Rendimiento (%) | Rendimiento Reportado* (%) |
|---------|---|-----------------|----------------------------|
| a |  | 54 | 75 ¹ |
| b |  | 58 | 63 ² |
| c |  | 66 | 63 ³ |
| d |  | 55 | 76 ² |
| e |  | 42 | 63 ² |

*Rendimientos globales obtenidos a partir de los rendimientos reportados para la reacción de S_NAr y para la reacción de ciclación.

Tabla 6.3: Características generales de los métodos reportados y del método actual

| | Métodos Reportados ¹⁻³ | Método Actual |
|--------------|-----------------------------------|---------------|
| Tiempo | Más de 2 h | 40 min |
| Solventes | DME, 1,4-dioxano, agua | etanol, agua |
| Base | NaOH | K_2CO_3 |
| Purificación | Filtración y Columna | Extracción |

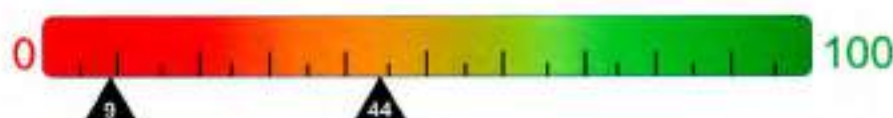


Figura 6.2: Valores de EcoScale para el método reportado en bibliografía y el método desarrollado en la presente tesis.

Como se puede observar, se obtiene un aumento de 35 puntos entre una metodología y la otra, lo cual, si bien sigue sin ser ideal, mejora sustancialmente desde el punto de vista sustentable el método. Por otra parte, este tipo de métrica nos permite ver que ítems pueden ser perfectibles a fin de mejorar el valor final de EcoScale, por ejemplo, calentar por encima de 100°C resta mayor cantidad de puntos que calentar por debajo de esa temperatura. Se podría así calentar a menor temperatura y por más tiempo (hasta 1h no se reciben puntos de penalidad) y analizar el rendimiento final obtenido. De ser similares, se estaría mejorando el valor final de EcoScale.

6.3.3.4. Factor-E

El cálculo del valor de Factor-E se realizó comparando los valores de la entrada b, en la Tabla 6.2, ya que para la síntesis reportada fue uno de los casos que más detalles experimentales contenía (el detalle de estos cálculos se encuentra en el Apéndice B). Además, es uno de los casos donde el rendimiento previamente reportado es superior, lo cual le suma una cuota de exigencia al método aquí presentado. Los valores calculados de Factor-E se muestran en la Tabla 6.4.

Tabla 6.4: Valores de Factor-E para el método reportado y el actual

| Metodología | Factor E (kg residuo/kg de producto) |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| Método reportado ^{1,3,15} | 509,99 |
| Método actual | 71,25 |

La mejora en el método actual es muy grande, debido a que por las condiciones de reacción en el reactor por microondas el proceso puede ser fácilmente intensificable. Cabe destacar que aquí no han sido tenidos en cuenta los procesos de purificación (columna cromatográfica del reportado vs. extracción del actual) debido a la falta

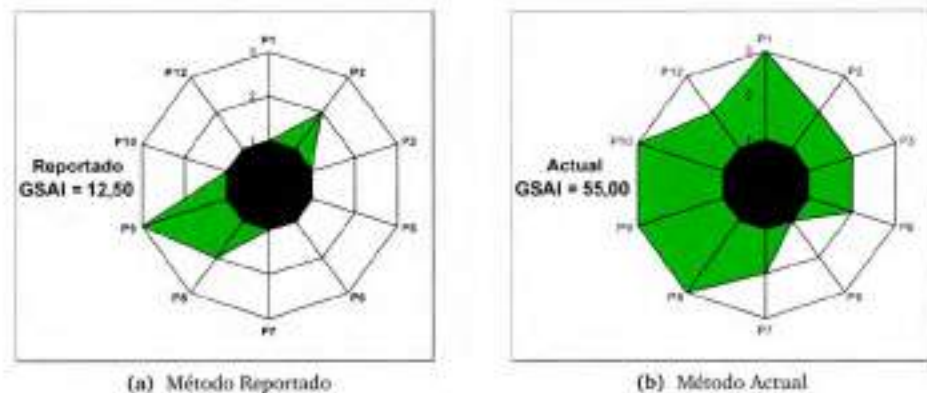


Figura 6.3: Gráficas de Estrella Verde para ambos métodos.

de datos precisos de la metodología previamente reportada acerca de las cantidades utilizadas. De tenerse en cuenta estos datos, la diferencia entre los valores finales de Factor-E sería aún mayor.

6.3.3.5. Estrella Verde (Green Star)

De igual manera, se procedió a realizar el análisis de Estrella Verde¹⁶ sobre ambos métodos. Como se explicó en la Parte I, ésta métrica se centra mucho más en las características de todos los compuestos participantes del proceso de síntesis, y no tanto en los valores de rendimientos y cantidades utilizados. En la Figura 6.3 se muestran los gráficos de área correspondientes a cada uno de los métodos.

Como se puede observar, se produce una mejora sustancial entre un método y el otro desde el punto de vista del índice de área de estrella verde. Aquí se puede apreciar a simple vista que hay una diferencia marcada entre los principios P1, P8 y P10, todos relacionados a la toxicidad y peligrosidad de los materiales utilizados. En estas variaciones queda plasmada de manera semi-cuantitativa la diferencia entre un método y el otro al cambiar 1,4-dioxano y DMF por etanol y agua.

6.4. Experimental

6.4.1. Materiales y reactivos

Todas las soluciones acuosas fueron preparadas utilizando agua filtrada con un equipo Millipore Milli-Q. Todos los reactivos inorgánicos empleados fueron de grado

analítico y utilizados sin previa purificación.

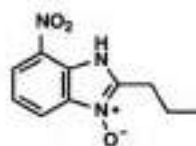
6.4.2. Equipamiento

Los espectros de $^1\text{H-NMR}$ fueron obtenidos en un equipo Bruker Advance II FT-400 MHz (^1H a 400 y ^{13}C a 100 MHz) utilizando CDCl_3 ó $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ como solvente. Los corrimientos químicos (δ) se encuentran informados en partes por millón (ppm) tomando como referencia la señal residual de los solventes utilizados y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las determinaciones de punto de fusión se llevaron a cabo en un equipo digital de punto de fusión Thermo, modelo IA9100. Los experimentos con radiación por microondas fueron realizados en un reactor de microondas monomodo CEM Discover, cuya frecuencia de irradiación es de 1455 MHz, con potencia máxima de 300 watts \pm 10%. Se utilizó el software acoplado Synergy para el seguimiento de las reacciones. El monitoreo de las temperaturas se realizó con un sensor IR, calibrado y testeado con un termómetro digital externo para cada reacción.

6.4.3. Síntesis de compuestos

6.4.3.1. 7-nitro-2-propil-1H-bencimidazol 3-óxido. Método general

En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzene (60,6 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y *n*-butilamina (44,2 mg, 0,06 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Con dicho tubo, se llevó a cabo la reacción en el reactor por microondas, con un programa estándar, a sistema cerrado, a 120°C durante 20 min. Concluida esta etapa, se adicionaron 2 mL de solución 0,5 M de K_2CO_3 (concentración final en mezcla de reacción 0,2 M). Nuevamente se llevó el tubo al reactor, en similar programa (programa estándar, sistema cerrado, 120°C, 20 min). Se obtuvo una solución color rojizo intenso. Una vez que la solución alcanzó temperatura ambiente, fue transferida a una ampolla de decantación.

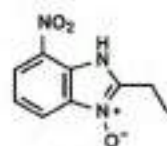


Para la purificación, se realizó una extracción con 5 mL de acetato de etilo, a fin de eliminar todos los productos no-ácidos. La porción acuosa fue acidificada utilizando una solución acuosa 2 M de HCl, hasta llevarla a un pH en el rango de 5 a 2. Ésto es debido a que estos valores están entre los extremos de los valores de pKa reportados para estos tipos de compuestos.^{2,3} De esta manera, se puede asegurar que se tiene al N-óxido de bencimidazol en su forma neutra. Se observó un cambio de color de rojo a amarillo en esta etapa. La porción acuosa fue extraída con acetato de etilo (4 \times 5 mL). Las porciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con solución saturada

de NaCl (~ 15 mL) y secadas con Na₂SO₄. El solvente fue removido en un rotavapor a presión reducida obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro como un sólido amarillo claro (35,6 mg, 54%).

¹H NMR (300 MHz), δ, ppm (*J*, Hz): 7,95 (1H, d, *J* = 7,1, H-4); 7,72 (1H, d, *J* = 7,4, H-6); 7,29 (1H, t, *J* = 8,0, H-5); 2,85-2,78 (2H, m, CH₂); 1,83-1,65 (2H, m, CH₂); 0,93 (3H, t, *J* = 7,4, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz), δ, ppm: 155,2 (C-2); 137,8 (C-7); 135,1 (C-7a); 131,3 (C-3a); 121,2 (C-5); 118,2 (C-6); 115,5 (C-4); 27,5 (CH₂CH₂CH₃); 20,2 (CH₂CH₂CH₃); 13,8 (CH₂CH₂CH₃). MS, m/z: 222 [M+H]⁺

6.4.3.2. 2-Etil-7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido

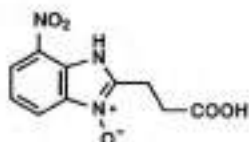


En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (60 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y *n*-propilamina (36 mg, 0,05 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro como un sólido amarillo (36 mg, 58%).

¹H NMR (400 MHz), δ, ppm (*J*, Hz): 12,15 (1H, s, NH); 8,00 (1H, d, *J* = 7,9, H-4); 7,87 (1H, d, *J* = 7,9, H-6); 7,0 (1H, t, *J* = 8,0, H-5); 2,95 (2H, q, *J* = 7,4, CH₂CH₃); 1,34 (3H, t, *J* = 7,3, CH₂CH₂CH₃). ¹³C NMR (101 MHz), δ, ppm: 156,3; 137,8; 135,0; 131,2; 121,2; 118,1; 115,3; 19,2; 11,2. MS, m/z: 208 [M+H]⁺

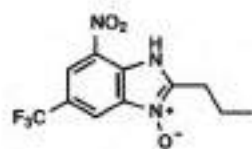
6.4.3.3. 2-Etilcarboxílico-7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido

En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (60 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y ácido γ-aminobutírico (31 mg, 0,3 mmol, 1 eq), NaHCO₃ (50 mg, 0,6 mmol, 2 eq) y etanol/agua en una proporción 1:1, hasta un total de 3 mL de solución. Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro como un sólido amarillo (50 mg, 66%).



¹H NMR (400 MHz), δ, ppm (*J*, Hz): 12,30 (1H, s, NH); 8,01 (1H, d, *J* = 8,0, H-4); 7,89 (1H, d, *J* = 7,9, H-6); 7,41 (1H, t, *J* = 8,0, H-5); 3,15 (2H, t, *J* = 7,2, CH₂); 2,85 (2H, t, *J* = 7,2, CH₂). ¹³C NMR (101 MHz), δ, ppm: 173,3; 154,3; 137,9; 135,1; 131,1; 121,5; 118,3; 115,5; 30,2; 21,1. Mass spectrum, m/z: 252 [M+H]⁺.

6.4.3.4. 7-Nitro-2-propil-5-trifluorometil-1*H*-bencimidazol 3-óxido



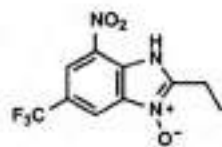
En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 4-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro (81 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y *n*-butilamina (44,2 mg, 0,06 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro como un sólido amarillo (47,8 mg,

55%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz), δ , ppm (*J*, Hz): 12,53 (1H, s, NH); 8,27 (1H, s); 8,26 (1H, s); 2,97 (2H, t, *J* = 7,5, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1,84 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,00 (3H, t, *J* = 7,4 CH_3).

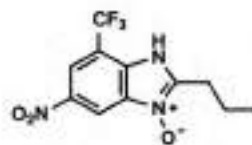
6.4.3.5. 2-Etil-7-nitro-5-trifluorometil-1H-bencimidazol 3-óxido

En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 4-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro (81 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y *n*-propilamina (36 mg, 0,05 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro como un sólido amarillo (35 mg, 42%).



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz), δ , ppm (*J*, Hz): 12,52 (1H, s, NH); 8,27 (1H, s); 8,26 (1H, s); 3,00 (2H, q, *J* = 7,5, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1,36 (3H, t, *J* = 7,5, CH_2CH_3).

6.4.3.6. 5-Nitro-2-propil-7-trifluorometil-1H-bencimidazol 3-óxido



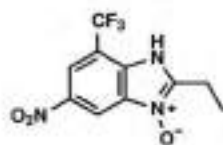
En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro (81 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y *n*-butilamina (44,2 mg, 0,06 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro como un sólido amarillo (20 mg, 23%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz), δ , ppm (*J*, Hz): 12,58 (1H, s, NH); 8,58 (1H, d, *J* = 2,1); 8,30 (1H, d, *J* = 2,2); 2,96 (2H, t, *J* = 7,6, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1,83 (2H, h, *J* = 7,3 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,99 (3H, t, *J* = 7,4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

6.4.3.7. 2-Etil-5-nitro-7-trifluorometil-1H-bencimidazol 3-óxido

En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro (81 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y *n*-propilamina (36 mg, 0,05 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro como un sólido amarillo (22 mg, 27%).

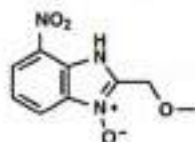
^1H NMR (400 MHz), δ , ppm (*J*, Hz): 12,56 (1H, s, NH); 8,58 (1H, d, *J* = 2,2); 8,30 (1H, d, *J* = 2,2); 3,00 (2H, t, *J* = 7,6, CH_2CH_3), 1,35 (3H, t, *J* = 7,4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).



6.4.3.8. 2-(Metoximetil)-7-nitro-1H-benzimidazol 3-óxido

En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro (61 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y *n*-propilamina (36 mg, 0,05 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro como un sólido amarillo (50 mg, 75%).

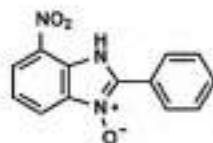
^1H NMR (400 MHz), δ , ppm (*J*, Hz): 12,42 (1H, s, NH); 8,09 (1H, dd, *J* = 8,0; 1,0); 7,95 (1H, dd, *J* = 8,1; 1,0); 7,49 (1H, t, *J* = 8,0); 4,72 (2H, s, CH_2), 3,40 (3H, t, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz), δ , ppm: 156,3; 137,8; 135,0; 131,2; 122,6; 119,3; 116,5; 64,6; 58,7.



6.4.3.9. 2-Fenil-7-nitro-1H-benzimidazol 3-óxido

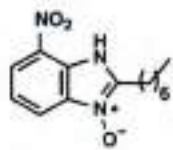
En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro (59,8 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y *n*-propilamina (36 mg, 0,05 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro como un sólido amarillo (68 mg, 90%).

^1H NMR (400 MHz), δ , ppm (*J*, Hz): 12,61 (1H, s, NH); 8,31 (2H, dd, *J* = 6,6, *J* = 3,0, H Ar); 8,11 (1H, d, *J* = 7,7, H Ar); 8,01 (1H, d, *J* = 7,8, H Ar); 7,69-7,56 (3H, m, H Ar); 7,49 (1H, t, *J* = 8,0, H-5). ^{13}C NMR (101 MHz), δ , ppm: 150,7; 138,6; 136,7; 131,8; 131,4; 129,3; 129,2; 128,2; 122,6; 119,7; 116,7. MS (pos. APCI), *m/z*: 256 [M+H]⁺. Encontrado, *m/z*: 256,0697 [M+H]⁺. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$, calculado, *m/z*: 256,0722.



6.4.3.10. 2-Heptil-7-nitro-1H-benzimidazol 3-óxido

En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro (59,8 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y *n*-propilamina (36 mg, 0,05 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro (69,8 mg, 85



^1H NMR (400 MHz), δ , ppm (J , Hz): 12,11 (1H, s, NH); 8,01 (1H, d, $J = 8,0$, H-4); 7,88 (1H, d, $J = 7,9$, H-6); 7,40 (1H, t, $J = 8,0$, H-5); 2,92 (2H, t, $J = 7,7$, CH_2); 1,79 (2H, quint, $J = 7,5$, CH_2); 1,45-1,13 (8H, m, 4 CH_2); 0,86 (3H, t, $J = 6,7$, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz), δ , ppm: 155,4; 137,8; 134,9; 131,2; 121,2; 118,2; 115,3; 31,1; 28,6; 28,3; 26,6;

25,5; 22,0; 13,9. MS, m/z : 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6.5. Conclusiones

Se pudo desarrollar de manera exitosa un método de síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol mediante una metodología "one-pot two-step". Mediante este método se sintetizaron compuestos ya reportados con rendimientos comparables y se sintetizaron además compuestos no reportados anteriormente. Se presentan mejoras muy importantes desde el punto de vista de la sustentabilidad ya que se pudo reemplazar el uso de solventes como DMF, 1,4-dioxano, hexano, éter etílico y en su lugar se utilizaron etanol, agua y acetato de etilo. Mediante esta metodología, además, se logra reducir el tiempo total de síntesis de más de 2 horas a 40 minutos (66%), evitando un paso de aislamiento y purificación.

Bibliografía

- [1] Buján de Vargas, E. I.; Cañas, A. I. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 767–770.
- [2] Buján, E. I.; Salum, M. L. *Canadian Journal of Chemistry* **2004**, *82*, 1322–1327.
- [3] Buján, E. I.; Salum, M. L. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2006**, *19*, 187–195.
- [4] Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M. *Green Chemistry* **2008**, *10*, 31–36.
- [5] Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H. W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P. *Organic Process Research and Development* **2013**, *17*, 1517–1525.
- [6] Prat, D.; Hayler, J.; Wells, A. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 4546–4551.
- [7] Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chemistry* **2016**, *18*, 288–296.
- [8] Henderson, R. K.; Hill, A. P.; Redman, A. M.; Sneddon, H. F. *Green Chemistry* **2015**, *17*, 945–949.
- [9] Szczeciński, P.; Bartusik, D. *Journal of Chemical Research* **2002**, *2002*, 84–85.
- [10] Sheldon, R. A. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 1437–1451.
- [11] Varma, R. S. *Green Chemistry* **1999**, *1*, 43–55.
- [12] Cherng, Y.-J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8287–8289.
- [13] Buján, E. I.; Cañas, A. I.; de Rossi, R. H. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2001**, 1973–1977.

- [14] Van Aken, K.; Streckowski, L.; Patiny, L. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2*, 1–7.
- [15] Salum, M. L.; de Rossi, R. H.; Buján, E. I. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, *2007*, 2164–2174.
- [16] Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D. A.; Machado, A. A. S. C. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2010**, *3*, 149–159.

los perfiles energéticos de ese intermediario en particular para con las respectivas rupturas de enlace (A y B) para cada una de las aminas utilizadas experimentalmente (Tabla 8.2).

Teniendo en cuenta que la etapa determinante de la velocidad para estos procesos es previa a la fragmentación,¹⁻³ resulta lógico pensar que las fragmentaciones se encuentran dominadas por factores termodinámicos; por lo cual, el análisis estuvo centrado principalmente en la comparación de las energías de fragmentación para las vías A y B, tomando como estado inicial el intermediario cíclico.

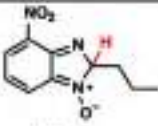
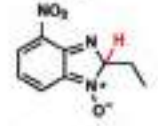
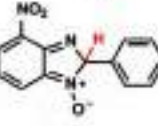
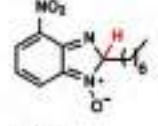
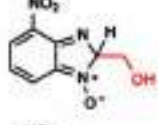
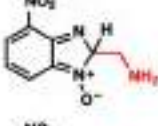
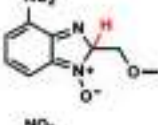
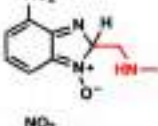
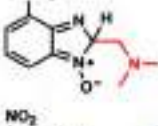
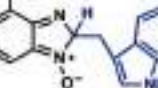
En base a estas ideas, el estudio teórico se llevó a cabo empleando la teoría DFT (*Density Functional Theory*, Teoría del Funcional de la Densidad) con el funcional B3LYP y la base 6-31+G*. Las diferentes etapas fueron analizadas con una búsqueda conformacional previa y caracterizando cada una de las especies como mínimo en la superficie de Energía Potencial mediante un análisis normal. El efecto del solvente fue considerado en forma implícita de acuerdo al modelo IEFPCM (*Integral Equation Formalism of Polarizable Continuum Model*, Formalismo de Ecuación Integrable para un Modelo Continuo Polarizable). La metodología fue utilizada según la implementación de los diferentes métodos y algoritmos en el paquete de programas Gaussian 09.¹⁸

En la Tabla 8.3 se presentan los valores de energía para las fragmentaciones C-H y C-C, tomado el intermediario cíclico como referencia e igualando a cero su energía. Por lo tanto, los valores mostrados corresponden a la diferencia de energía entre reactivos y productos, mientras que el signo del cambio energético permite conocer si los procesos son endotérmicos o exotérmicos. Los valores calculados muestran consistencia entre la fragmentación observada experimentalmente y la termodinámica del proceso, como puede observarse en la Tabla 8.3.

Se encontró que, para los *N*-óxidos de bencimidazol que retenían el sustituyente proveniente de la amina, la energía para romper el enlace C-C era muy alta, ya que el fragmento que se formaría, un carbocatión primario, es muy inestable. Esto se cumple además para la propilamina, butilamina, 2-metoxietilamina y bencilamina, donde los fragmentos provenientes de la ruptura C-C, son más inestables que la alternativa C-H. Esto puede observarse, por ejemplo, en el diagrama de la Figura 8.3, correspondiente a la reacción con propilamina, en la que claramente la energía para romper el enlace C-C es demasiado alta, siendo así más favorable la ruptura C-H.

Por otro lado, con la etanolamina y las diferentes diaminas estudiadas resultó haber una gran estabilidad para la fragmentación C-C en términos termodinámicos. Al analizar las fragmentaciones C-H se observó en general que tal ruptura es endotérmica con valores similares y superiores a 10 kcal/mol, excepto para la etanolamina donde la interacción de puente hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el oxígeno del *N*-óxido estabiliza el producto, dando lugar a un perfil isoenergético. En busca de comprender en mayor detalle los efectos electrónicos en las fragmentaciones, se analizaron los estados de transición correspondientes.

Tabla 8.3: Valores de energía para las fragmentaciones C-H y C-C

| Entrada | Intermediario | Ruptura C-H (kcal mol ⁻¹) | Ruptura C-C (kcal mol ⁻¹) |
|---------|---|--|--|
| a |  | 16,35 | 51,25 |
| b |  | 16,61 | 62,68 |
| c |  | 11,77 | 85,53 |
| d |  | 16,43 | 37,71 |
| e |  | -0,42 | -9,92 |
| f |  | 15,77 | -5,18 |
| g |  | 15,57 | 29,90 |
| h |  | 15,92 | -7,17 |
| i |  | 15,49 | -4,36 |
| j |  | 16,92 | 14,10 |

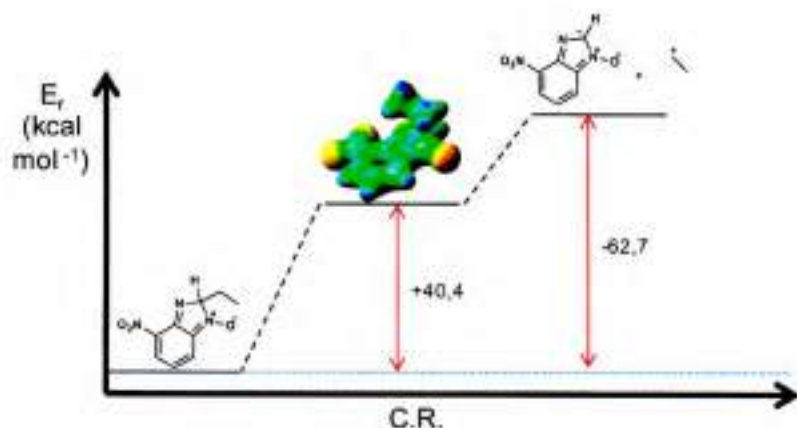
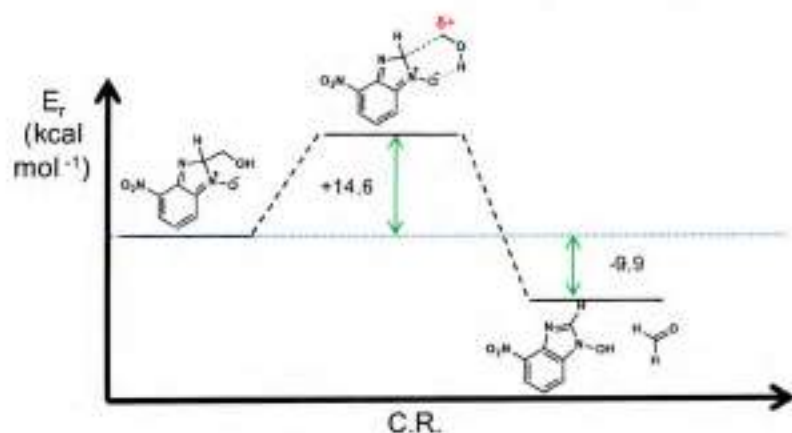


Figura 8.3: Diagrama de energía de reacción vs. coordenada de reacción para la reacción con propilamina.

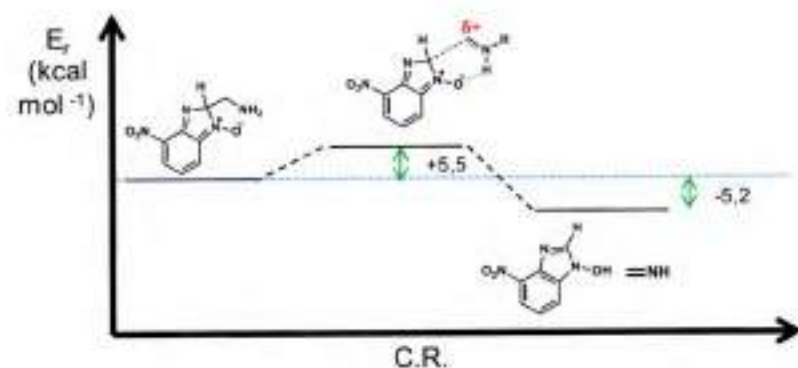
En el diagrama de la Figura 8.3, correspondiente a la reacción con propilamina, se observa claramente que la energía para romper el enlace C-C es demasiado alta, tanto a nivel del estado de transición como del producto obtenido; siendo así más favorable la ruptura C-H. La marcada localización de la carga positiva sobre un carbono primario y su inestabilidad intrínseca conllevan a perfiles de reacción de alta energía que desfavorecen esta vía. El mismo análisis es válido para la butilamina y octilamina. En el caso de la bencilamina, la formación de un catión fenilo desfavorece aún más la inestabilidad de la fragmentación C-C.

Contrariamente, para los perfiles de reacción de etanolamina, etilendiamina y *N*-metil-etilendiamina resultó haber una gran estabilidad tanto para el estado de transición como para los productos (Figura 8.4). En los tres casos, el estado de transición muestra una importante interacción de puente hidrógeno entre el hidrógeno unido al heteroátomo y el oxígeno del *N*-óxido, la cual disminuye la barrera de activación. Esta interacción es tan importante, que genera que la fragmentación C-C ocurra en forma concertada con una transferencia de protón entre los átomos mencionados. Como consecuencia del proceso concertado, los productos de la fragmentación son especies neutras: formaldehído, metanimina y *N*-metil-metanimina, respectivamente.

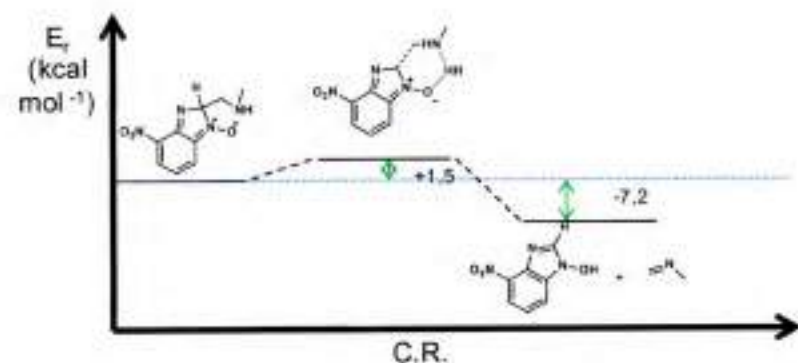
Finalmente, para el caso de los perfiles de *N,N*-dimetil-etilendiamina, se observó una estabilización del estado de transición debido a la asistencia del grupo *N,N*-dimetil en la incipiente formación del carbocatión. Este diagrama de energías puede



(a) Reacción con etanolamina



(b) Reacción con etilendiamina



(c) Reacción con *N*-metil-etilendiamina

Figura 8.4: Diagramas de energía vs. coordenada de reacción para las reacciones con etanolamina, etilendiamina y *N*-metil-etilendiamina.

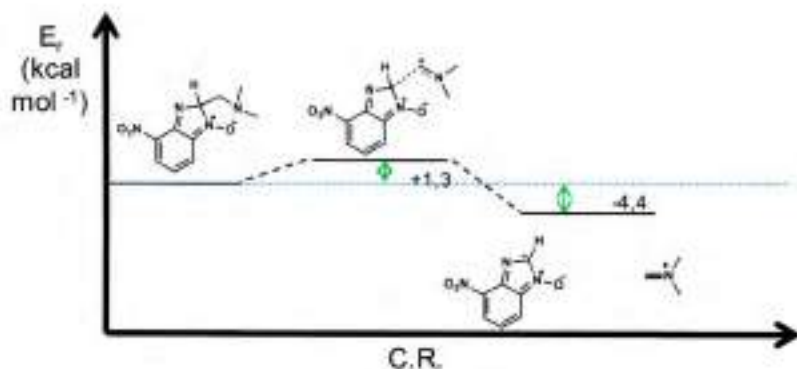


Figura 8.5: Reacción con *N,N*-dimetil-etilendiamina

apreciarse en la Figura 8.5.

Con las simulaciones concluidas, se pudo hacer un análisis general de todos los mecanismos estudiados. Es atinado remarcar que la termodinámica de la reacción guiará a estos mecanismos por sobre la cinética de los mismos.

Todos los mecanismos analizados se podrían agrupar en tres grupos para facilitar su análisis (Figura 8.6). Se pudo observar que los heteroátomos en la posición 2 de las aminas juegan un papel fundamental en la ruptura del enlace C-C, aunque no es determinante ni responde siempre al mismo mecanismo. En el caso de sustituyentes con heteroátomos y protones disponibles ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$), estos protones cumplen un rol muy importante al interactuar con la densidad de carga negativa del oxígeno del *N*-óxido y así debilitar el enlace C-C. Más aún, la formación de moléculas neutras a partir de los fragmentos contribuye de manera sustancial en la estabilidad energética de los productos de estos tres mecanismos (en azul, Figura 8.6).

Para el caso de la *N,N*-dimetil-etilendiamina, la cual presenta un heteroátomo sin protones disponibles (en violeta, Figura 8.6), se observó que los metilos en este caso contribuyen de manera sustancial en la estabilidad de la carga positiva soportada sobre el heteroátomo, además de contribuir a la accesibilidad del cambio de hibridación de sp^3 a sp^2 del nitrógeno. Estas condiciones marcan la diferencia con el caso de la reacción llevada a cabo con 2-metoxi-etilamina, cuyo

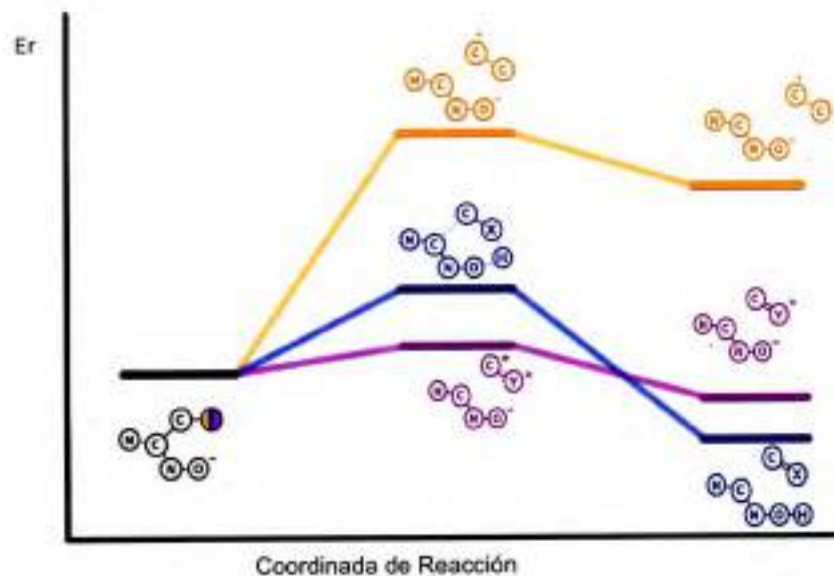


Figura 8.6: Diagrama general con los perfiles energéticos de todos los mecanismos estudiados.

comportamiento llevan a englobarla más en el tercer grupo (en amarillo, Figura 8.6), en el cual aquí la disputa se da entre la liberación de un protón o de un carbocatión muy inestable, siendo siempre más favorable la liberación del primero, promoviendo así la ruptura del enlace C-H.

Del análisis de los resultados expuestos en la Tabla 8.3, se desprende que en todos los casos se encontró total concordancia con los resultados encontrados experimentalmente.

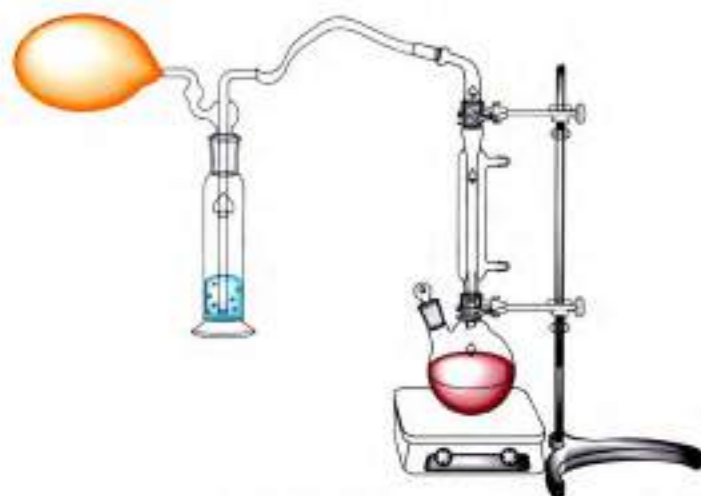
8.3.3. Análisis de fragmentos liberados

Los estudios teóricos han predicho que los fragmentos perdidos en las reacciones estudiadas ($-\text{CH}_2\text{X}$) son liberados como pequeñas moléculas o cationes, en los cuales el C cambia su hibridación de sp^3 a sp^2 . Con esta información, se intentó detectar alguno de los fragmentos liberados mediante la repetición de reacciones con mayor concentración de reactivos y posterior detección mediante CG-MS o RMN, sin obtener resultados positivos. Sin embargo, se repitió una reacción con etanolamina, incrementando 4 veces los reactivos de partida, en un sistema cerrado, usando un burbujeador de gas para recoger los gases liberados (Figura 8.7). Mediante este experimento, se tomó la solución gasificada y se le realizó el test de Tollens, arrojando un resultado positivo, el cual indica la presencia de aldehído en la solución.

8.3.4. El caso de la reacción con triptamina

Otra de las aminas estudiadas y que merece particular atención es la triptamina (Figura 8.8). El intermediario de reacción con esta amina también fue sometido a estudios computacionales, y los valores de energía encontrados para la ruptura C-C y la ruptura C-H fueron muy cercanos (Tabla 8.3, entrada j).

En los estudios experimentales esta amina presentó varias dificultades para aislar los productos finales. El proceso de purificación que se realizó fue el mismo que para los demás *N*-óxidos de bencimidazol sintetizados en esta tesis, sin embargo, no se logró obtener un único producto aislado. A esta fracción final se le realizaron experimentos 1D y 2D de resonancia magnética nuclear a fin de intentar elucidar la o las estructuras presentes. El espectro de $^1\text{H-NMR}$ arrojaba un patrón de picos, integrales y multiplicidades acordes al producto de ruptura C-H (via A, Esquema 8.6), pero adicionalmente se observaban otros picos que no podían ser asignados a este producto (Figura 8.9). No se encontraron otros picos en la región de protones alifáticos.



(a) Dispositivo utilizado para la recolección de los gases liberados en la reacción con etanolamina.



(b) Reacción de Tollens



(c) Reacción de Tollens



(d) Reacción de Tollens positiva

Figura 8.7: Dispositivo utilizado y reacción de Tollens, a fin de detectar evidencia del fragmento liberado en la reacción con etanolamina.

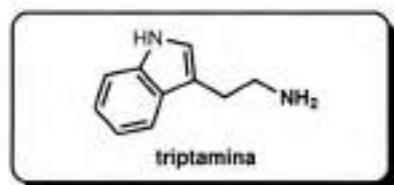
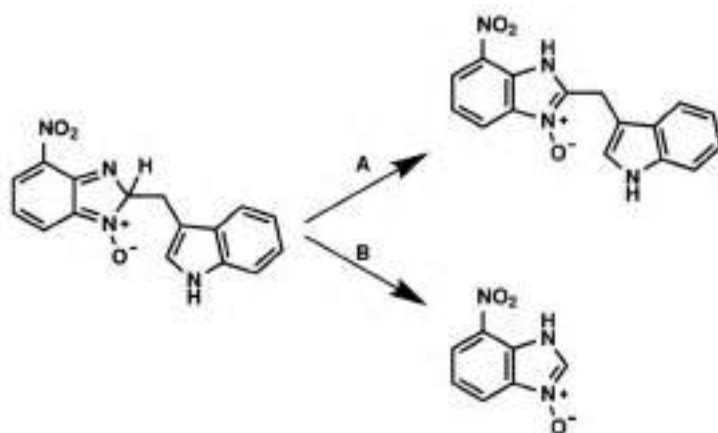


Figura 8.8: Amina estudiada la cual presentó un comportamiento particular.



111 (100) (10000)

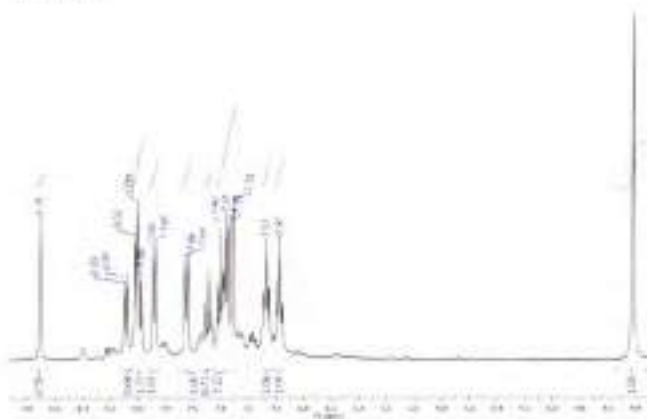


Figura 8.9: ¹H-NMR de los productos obtenidos de la reacción de 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno con triptamina. Allí se observa un patrón muy complejo en la región de protones aromáticos y un pico en 4,42 ppm correspondiente al CH₂ que une el bencimidazol con el indol.

En cuanto a los experimentos 2D, se llevó a cabo un HSQC - DEPT (Figura 8.10), cuyos picos concordaban con las estimaciones realizadas con el espectro de ¹H-NMR. Todos los picos en la zona aromática correspondían a protones CH y el pico a 4,42 ppm a un CH₂.

Finalmente, se realizó un estudio comparativo del espectro de ¹H-NMR obtenido con otros, previamente tomados de distintos *N*-óxidos de bencimidazol. Al superponer el espectro con el de 7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido, se encontraron los cuatro picos de este último en el espectro de los productos de reacción (Figura 8.11). Si estos cuatro picos no se tienen en cuenta en el espectro sin resolver, el número de señales con sus respectivas integrales y multiplicidades se corresponde con el producto de la vía A, en el Esquema 8.6.

Estas observaciones pueden estar de acuerdo a los cálculos computacionales, en los que al ser tan similares las energías para la ruptura C-C y C-H se podrían

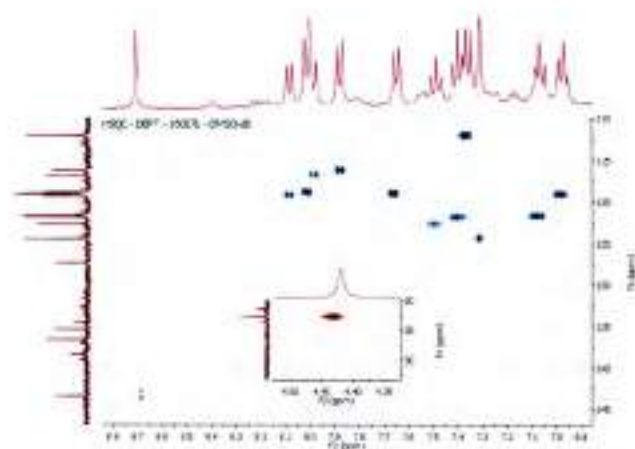


Figura 8.10: HSQC - DEPT de los productos obtenidos de la reacción de 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno con triptamina.

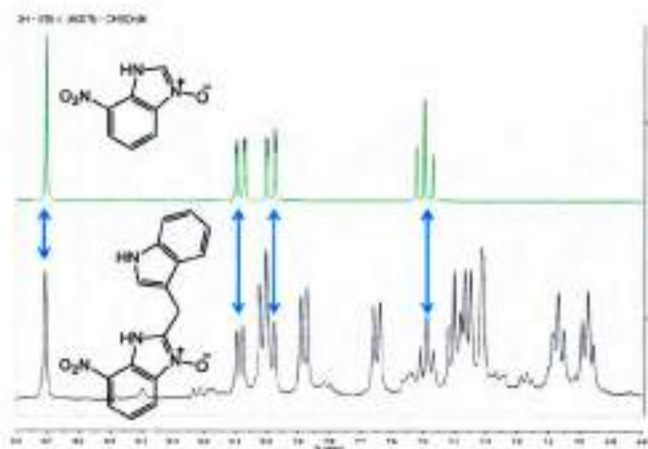


Figura 8.11: ^1H -NMR de los productos obtenidos de la reacción de 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno con triptamina y del producto proveniente de la ruptura C-C.

obtener ambos productos. Uno podría verse tentado a relacionar las relaciones de integrales de los picos de $^1\text{H-NMR}$ para obtener una relación de productos con los valores teóricos calculados, sin embargo, al ser el espectro de una muestra procesada y no de un crudo de reacción, se estaría incurriendo en imprecisiones: siendo la muestra purificada por extracción líquido-líquido y no poseer información acerca de los coeficientes de partición de los hipotéticos productos, no sólo la reacción sino que también la purificación podría influir en la relación de productos. La falta de productos de partida y la escasez de la masa final de reacción, imposibilitaron profundizar este estudio.

8.4. Experimental

8.4.1. Materiales y reactivos

Todas las soluciones acuosas fueron preparadas utilizando agua filtrada con un equipo Millipore Milli-Q. Todos los reactivos inorgánicos empleados fueron de grado analítico y utilizados sin previa purificación. Todos los reactivos orgánicos fueron adquiridos comercialmente (Sigma-Aldrich), excepto el sustrato 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno, donación de Atanor S.C.A. (actualmente Grupo Albaugh LLC.), de su planta de Río Tercero.

8.4.2. Equipamiento

Los espectros de $^1\text{H-NMR}$ fueron tomados en un equipo Bruker Advance II FT-400 MHz (^1H a 400 y ^{13}C a 100 MHz) utilizando CDCl_3 ó $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ como solvente. Los corrimientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm) tomando como referencia la señal residual de los solventes utilizados y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Los experimentos con radiación por microondas fueron realizados en un reactor de microondas monomodo CEM Discover, cuya frecuencia de irradiación es de 2455 MHz, con potencia máxima de 300 watts \pm 10%. Se utilizó el software acoplado Synergy para el seguimiento de las reacciones. El monitoreo de las temperaturas se realizó con un sensor IR, calibrado y testeado con un termómetro digital externo para cada reacción.

8.4.3. Síntesis de compuestos

8.4.3.1. Reacción con etanolamina

En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (60,6 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y etanolamina (36,4 mg, 0,36 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se llevó a cabo

la reacción mediante la repetición del procedimiento desarrollado en el Capítulo 6. Con dicho tubo, se llevó a cabo la reacción en el reactor por microondas, con un programa estándar, a sistema cerrado, a 120°C durante 20 min. Concluida esta etapa, se adicionaron 2 mL de solución 0,5 M de K_2CO_3 (concentración final en mezcla de reacción 0,2 M). Nuevamente se llevó el tubo al reactor, en similar programa (programa estándar, sistema cerrado, 120°C, 20 min). Se obtuvo una solución color rojizo intenso. Una vez que la solución alcanzó temperatura ambiente, fue transferida a una ampolla de decantación.

Para la purificación, se realizó una extracción con 5 mL de acetato de etilo, a fin de eliminar todos los productos no-ácidos. La porción acuosa fue acidificada utilizando una solución acuosa 2 M de HCl, hasta llevarla a un pH en el rango de 5 a 2. Ésto es debido a que estos valores están entre los extremos de los valores de pKa reportados para estos tipos de compuestos.^{2,19} De esta manera, se puede asegurar que se tiene al *N*-óxido de bencimidazol en su forma neutra. Se observó un cambio de color de rojo a amarillo en esta etapa. La porción acuosa fue extraída con acetato de etilo (4 × 5 mL). Las porciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con solución saturada de NaCl (~ 15 mL) y secadas con Na_2SO_4 . El solvente fue removido en un rotavapor a presión reducida obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro como un sólido amarillo claro (30,6 mg, 57%).

1H NMR (400 MHz), δ , ppm (J, Hz): 12,45 (1H, s, NH); 8,71 (1H, s, H-2); 8,08 (1H, d, J = 7,9, H-4); 7,98 (1H, d, J = 8,0, H-6); 7,49 (1H, t, J = 8,0, H-5). ^{13}C NMR (101 MHz), δ , ppm: 143,0; 137,1; 132,4; 131,0; 122,2; 118,7; 116,2. MS, m/z: 180 [M+H]⁺.

8.4.3.2. Reacción con etilendiamina

En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenceno (60,3 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y etilendiamina (36 mg, 0,4 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro producto de la ruptura C-C (7-Nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido) como un sólido amarillo (27,9 mg, 52%).

La caracterización arrojó resultados concordantes con la caracterización de 7-Nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido.

8.4.3.3. Reacción con *N*-metil-etilendiamina

En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenceno (59,8 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y *N*-metil-etilendiamina 95% de pureza (46,8 mg, 0,055 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol

puro producto de la ruptura C-C (7-Nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido) como un sólido amarillo (40,8 mg, 76%).

La caracterización arrojó resultados concordantes con la caracterización de 7-Nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido.

8.4.3.4. Reacción con *N,N*-dimetil-etilendiamina

En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenceno (60,6 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y *N,N*-dimetil-etilendiamina 95% de pureza (55,7 mg, 0,069 mL, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro producto de la ruptura C-C (7-Nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido) como un sólido amarillo (37 mg, 69%).

La caracterización arrojó resultados concordantes con la caracterización de 7-Nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido.

8.4.3.5. Reacción con 2-metoxietilamina

Para esta reacción se tomaron los resultados obtenidos en el Capítulo 6

8.4.3.6. Reacción con triptamina

En un tubo de vidrio específico para el reactor CEM Discover (10 mL de capacidad), se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenceno (59,6 mg, 0,3 mmol, 1 eq), etanol anhidro (3 mL) y triptamina (96,6 mg, 0,6 mmol, 2 eq). Se siguió el método general, obteniéndose un sólido rojizo, (40 mg) que no pudo caracterizarse en detalle, como se mencionó en la sección anterior.

8.5. Conclusiones

- Se encontró que los heteroátomos en la posición 2 de las aminas juegan un papel fundamental en la ruptura del enlace C-C, aunque no es determinante ni responde siempre al mismo mecanismo.
- En el caso de sustituyentes con heteroátomos y protones disponibles (-OH, -NH₂, -NH(CH₃)), estos protones cumplen un rol muy importante al interaccionar con la densidad de carga negativa del oxígeno del *N*-óxido y así debilitar el enlace C-C. La formación de moléculas neutras a partir de la fragmentación contribuye de manera sustancial en la estabilidad energética de los productos de estos tres mecanismos.

- En el caso de *N,N*-dimetil-etilendiamina, que posee un heteroátomo sin protones disponibles, se encontró que los metilos en este caso contribuyen de manera sustancial en la estabilidad de la carga positiva soportada sobre el heteroátomo, además de contribuir a la accesibilidad del cambio de hibridación de sp^3 a sp^2 del nitrógeno.
- Se pudo utilizar la metodología sintética desarrollada en la presente tesis como herramienta para obtener resultados experimentales de manera rápida y precisa.
- Se encontró una buena correlación entre los estudios teóricos y experimentales.

Bibliografía

- [1] Buján, E. I.; Cañas, A. I.; de Rossi, R. H. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2001**, 1973–1977.
- [2] Buján, E. I.; Salum, M. L. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2006**, *19*, 187–195.
- [3] Salum, M. L.; de Rossi, R. H.; Buján, E. I. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, *2007*, 2164–2174.
- [4] Bassani, A.; Prato, M.; Rampazzo, P.; Ugo, Q.; Scorrano, G. *The Journal of Organic Chemistry* **1980**, *45*, 2263 – 2264.
- [5] Paradisi, C.; Scorrano, G. *Accounts of Chemical Research* **1999**, *32*, 958–968.
- [6] Collins Cafiero, P. A.; French, C. S.; McFarlane, M. D.; Mackie, R. K.; Smith, D. M. *Journal of Chemical Society, Perkin Transaction 1* **1997**, 1375–1384.
- [7] Dykstra, C. E.; Frenkling, G.; Kim, K. S.; Scuseria, G. E. *Theory and applications of computational chemistry: the first forty years*, first edit ed.; Elsevier, 2005; p 1336.
- [8] Lewars, E. G. *Computational Chemistry*, third edit ed.; Springer International Publishing: Cham, 2016.
- [9] Williams, R. T.; Wang, Y. *Biochemistry* **2012**, *51*, 6458–6462.
- [10] Sun, C.; Wang, K.; Sun, H.; Sun, N.; Chen, D. *International Journal of Quantum Chemistry* **2014**, *114*, 769–781.
- [11] Trujillo, C.; Sánchez-Sanz, G.; Karpavičiene, I.; Jahn, U.; Čikotiene, I.; Rulišek, L. *Chemistry - A European Journal* **2014**, *20*, 10360–10370.
- [12] Zhang, X. H.; Geng, Z. Y.; Niu, T.; Wang, K. T. *Journal of Chemical Sciences* **2015**, *127*, 547–556.

- [13] Shen, W. B.; Sun, Q.; Li, L.; Liu, X.; Zhou, B.; Yan, J. Z.; Lu, X.; Ye, L. W. *Nature Communications* **2017**, *8*, Art. 1748.
- [14] Wen, X.; Wu, X.; Li, J. *Organic Letters* **2018**, *20*, 1505–1508.
- [15] Wang, Y.; Yu, Z.-X. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 5384–5391.
- [16] Zhao, S. C.; Ji, K. G.; Lu, L.; He, T.; Zhou, A. X.; Yan, R. L.; Ali, S.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 2763–2772.
- [17] Esguerra, K. V. N.; Xu, W.; Lumb, J.-P. *Chem* **2017**, *2*, 533–549.
- [18] Frisch, M. J. et al. Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, USA. 2009.
- [19] Buján, E. I.; Salum, M. L. *Canadian Journal of Chemistry* **2004**, *82*, 1322–1327.

Parte III

Conclusiones Generales

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo de tesis se puede arribar a la conclusión de que se ha logrado obtener un método de síntesis de derivados de *N*-óxidos de bencimidazol muy versátil y eficiente, que permite sintetizar compuestos a partir de una variada cantidad de sustratos y aminas. La vinculación de un método robusto con nuevas tecnologías, como las microondas o reactores de flujo continuo, permitieron desarrollar un método rápido, fácilmente escalable y altamente sustentable. Las métricas de química verde implementadas permitieron avalar la sustentabilidad del método. De esta manera, se pudieron mejorar los métodos de síntesis de varios derivados de *N*-óxidos de bencimidazol reportados, y se pudieron sintetizar cuatro nuevos compuestos (Figura 8.12): 5-Nitro-2-propil-7-trifluorometil-1*H*-bencimidazol 3-óxido (a), 2-(Metoximetil)-7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido (b), 2-Fenil-7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido (c) y 2-Heptil-7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido (d).

Por otra parte, se indagó acerca de los efectos de las microondas sobre la síntesis estudiada. Se realizó de manera satisfactoria un estudio cinético comparativo para la reacción de *N*-*n*-butil-2,6-dinitroanilina con NaOH en 10% 1,4-dioxano/agua en calentamiento convencional y por microondas. No se encontraron diferencias entre los valores de las constantes cinéticas observadas y calculadas, ni tampoco en la distribución de productos utilizando ambos métodos de calentamiento. Los resultados sugirieron que no hay un efecto específico de las microondas en esta reacción.

Finalmente, se pudo arribar a una explicación concreta para la observación de una ruptura C-C no reportada previamente en la síntesis de esta familia de

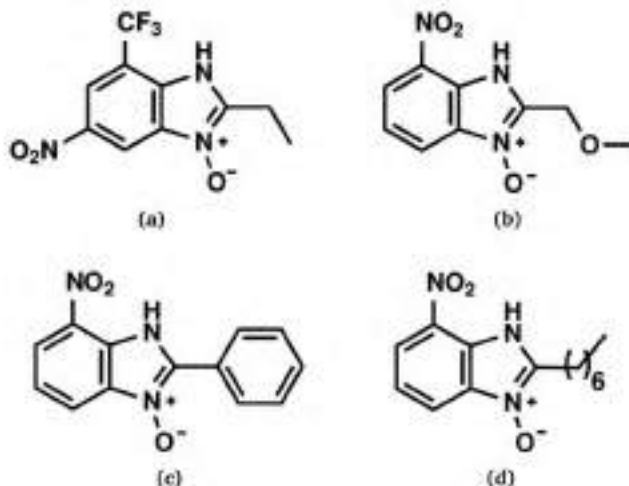


Figura 8.12: Compuestos nuevos sintetizados en el presente trabajo de tesis.

compuestos. Mediante estudios teóricos y experimentales se llegó a la conclusión de que los heteroátomos en la posición 2 de las aminas juegan un papel fundamental en la ruptura de este enlace, aunque no es determinante y siempre debe analizarse caso por caso. Se encontró una correlación categórica entre los resultados de los estudios teóricos y experimentales.

Capítulo 9

Publicaciones y Eventos Científicos

Parte de los resultados de este trabajo de tesis han sido publicados:

- Politano, F.; Buján, E. I.; Leadbeater, N. E. Preparation of Benzimidazole *N*-Oxides by a Two-Step Continuous Flow Process. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2016, 52 (11), 952-957.

Por otra parte, los siguientes trabajos se encuentran en proceso de preparación:

- Politano, F., Buján E. I. "Comparative study on the formation of benzimidazole *N*-oxides by microwave and conventional heating".
- Politano, F., Uranga, J. G., Leadbeater, N. E., Buján, E. I. "Theoretical and experimental studies on the divergent mechanisms of benzimidazole *N*-oxide formation"

Durante el transcurso del trabajo de tesis, se presentaron los resultados obtenidos en los siguientes congresos y conferencias:

- "Microwave assisted synthesis of potentially bioactive heterocycles". Fabrizio Politano, Elba I. Buján. 2013 ACS Summer School on Green Chemistry and Sustainable Energy. Colorado School of Mines. Golden, CO, USA. Julio 2013
- "Síntesis de *N*-óxidos de benzimidazol asistida por microondas". Fabrizio Politano, Elba I. Buján. XIX Simposio Nacional de Química Orgánica (SINAQO). Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2013.

- "Comparative kinetic study of the reaction of *N*-*n*-butyl-2,6-dinitroaniline with NaOH by microwave and conventional heating". Fabrizio Politano, Elba I. Buján. XIII Latin American Conference on Physical Organic Chemistry (CLAFQO-13), Villa Carlos Paz, Córdoba, Argentina, Mayo 2015.
- "Theoretical and experimental studies on the divergent mechanisms of benzimidazole *N*-oxide formation". Fabrizio Politano, Jorge G. Uranga, Nicholas E. Leadbeater y Elba I. Buján. XIV Latin American Conference on Physical Organic Chemistry (CLAFQO-14), Concón, Valparaíso, Chile, Mayo 2017.
- "Síntesis sustentable de *N*-óxidos de benzimidazol a través de un método "one-pot two-step" ". Fabrizio Politano y Elba I. Buján. XXI Simposio Nacional de Química Orgánica. (XXI SINAQO), Potrero de lo Funes, San Luis. Noviembre 2017.

Capítulo 10

Proyecciones

Como proyección de este trabajo de tesis, existen diversas líneas de investigación que quedan abiertas y en las que es posible continuar trabajando. Durante el desarrollo de la tesis se han explorado áreas que pueden ser estudiadas con mayor profundidad y han surgido nuevos interrogantes que merecen ser investigados con más detalle. De esta manera, surgen distintas proyecciones para el presente trabajo de tesis.

Respecto de la síntesis de derivados de *N*-óxidos de bencimidazol, las metodologías desarrolladas tanto en microondas como en flujo continuo, pueden ser escudriñadas mediante métricas de química verde más amplias y completas (algoritmo Augé, ACS PMI, GAL, EATOS, índice benigno, índice de seguridad-riesgo, LCA). De esta manera, y considerando los puntos de la metodología con menor índice de sustentabilidad detectados, se pueden realizar mejoras sustanciales en dichos procesos.

Por otra parte, resulta interesante intentar sintetizar nuevos compuestos con las metodologías desarrolladas, con nuevos sustratos y diferentes aminas. De esta manera, por un lado se somete a prueba la robustez de los métodos aquí descritos, y por el otro, se pueden sintetizar nuevos compuestos o bien mejorar la síntesis de compuestos ya reportados en bibliografía.

En relación a las pruebas de actividad biológica, se presentan interesantes proyecciones. Los compuestos sintetizados se pueden seguir probando sobre otras bacterias o cepas, a fin de evaluar su capacidad bactericida. Adicionalmente, esta familia de compuestos puede ser probada sobre otros microorganismos, como hongos y parásitos, ya que bencimidazoles similares a los aquí reportados han mostrado interesante actividad.

Finalmente, respecto del mecanismo de ruptura del enlace C-C estudiado en el último capítulo, sin dudas resulta menester un estudio más preciso en pos de la

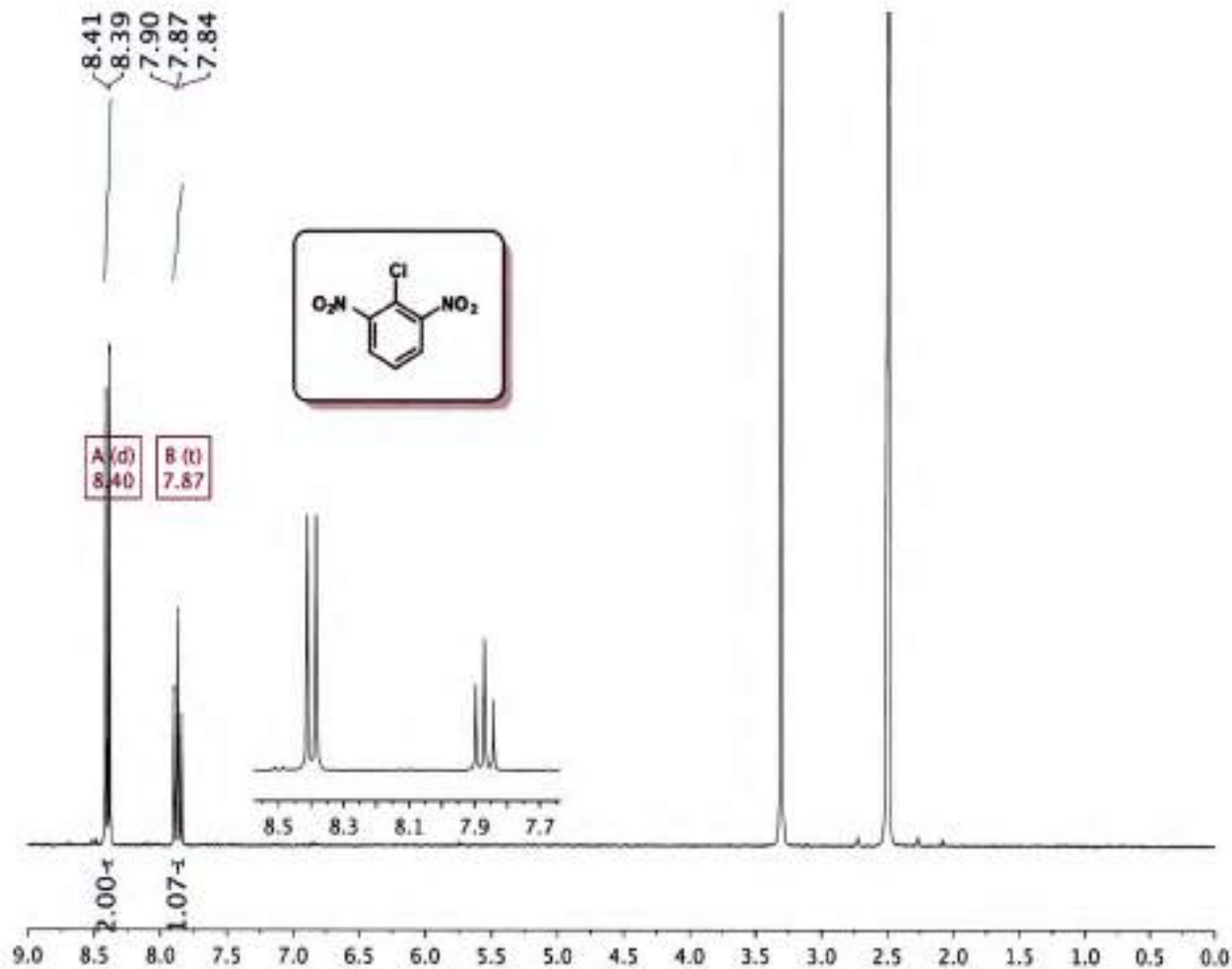
detección de las fragmentaciones predichas por los estudios computacionales. En este sentido, debido a la naturaleza de estos fragmentos (muy volátiles e inestables), se pueden diagramar experimentos a fin extraerlos mediante microextracción en fase sólida (SPME). En cuanto a la reacción llevada a cabo con triptamina, resulta necesario repetir las reacciones con mayor cantidad de compuestos de partida, a fin de intentar aislar los hipotéticos dos *N*-óxidos de bencimidazol y caracterizarlos. Asimismo, otros estudios teóricos y experimentales pueden ser desarrollados con reactivos de distinta naturaleza estructural (otros heteroátomos, largos de cadena mayor, etc), a fin de indagar en el mecanismo de reacción de estos productos.

Parte IV

Apéndices

Apéndice A

Espectros de RMN

Figura A.1: $^1\text{H-NMR}$ 2-cloro-1,3-dinitrobenzeno

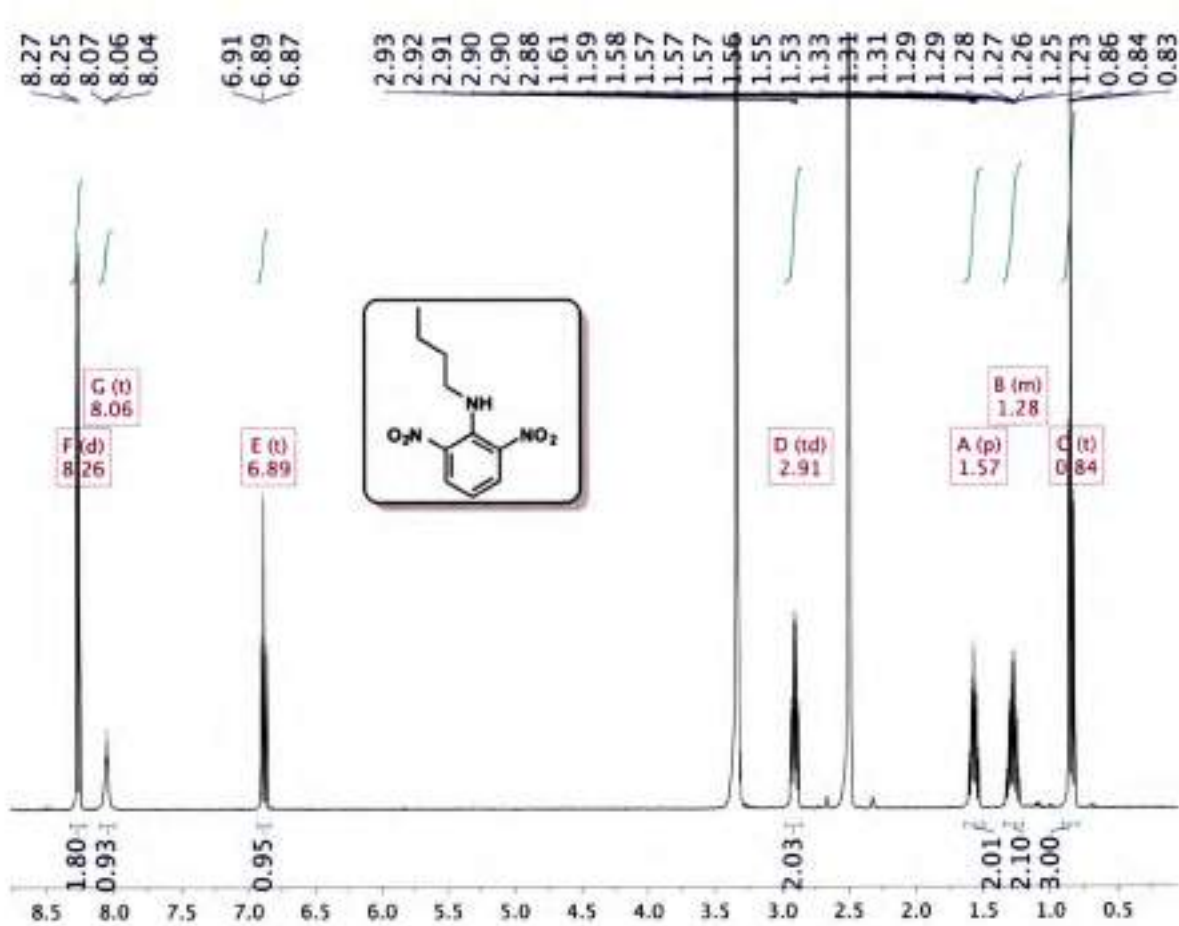


Figura A.2: ¹H-NMR 2,6-dinitro-N-butilanilina

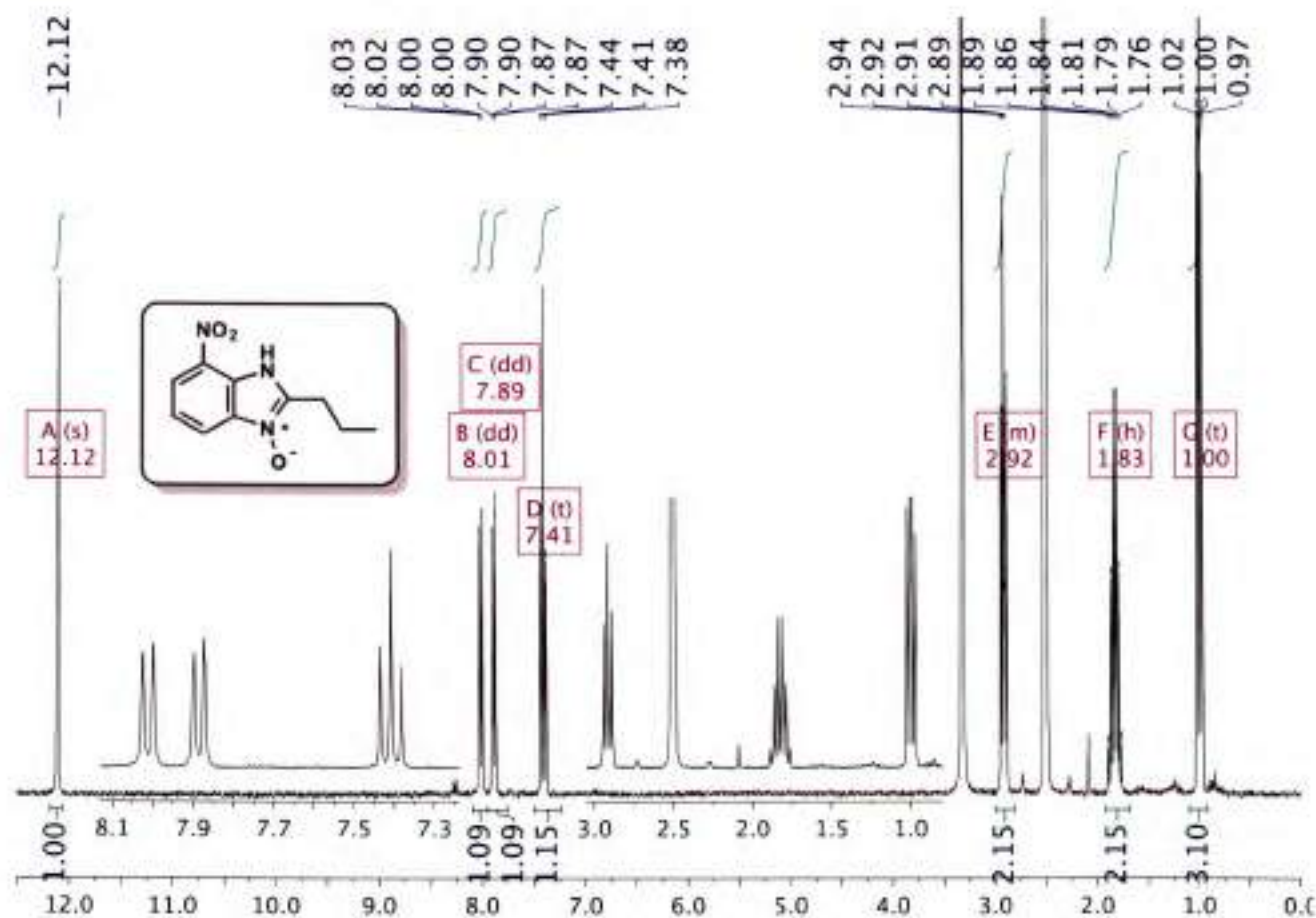


Figura A.3: $^1\text{H-NMR}$ 7-nitro-2-propil-1H-benzimidazol 3-óxido

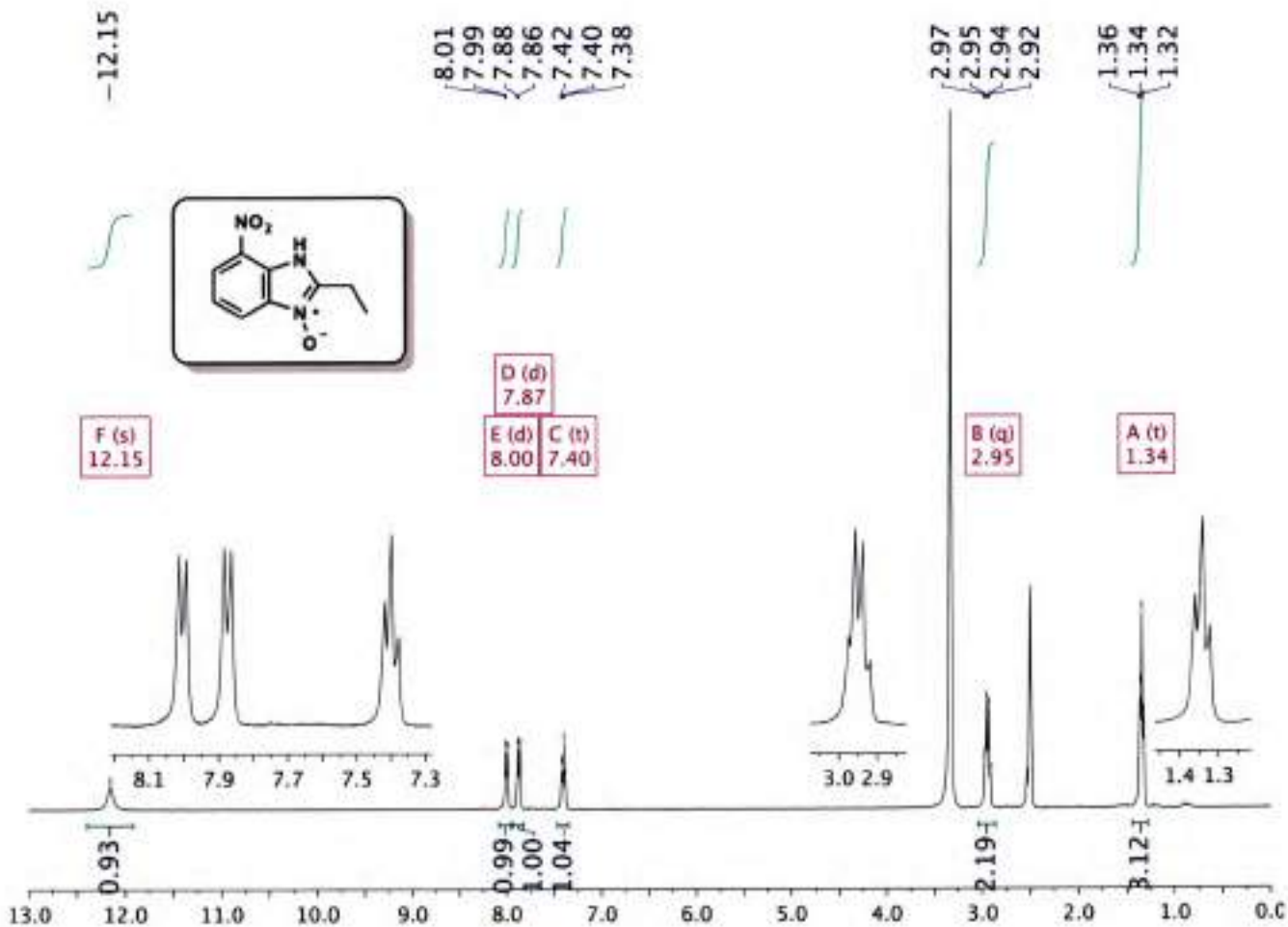


Figura A.4: $^1\text{H-NMR}$ 2-Etil-7-nitro-1H-benzimidazol 3-óxico

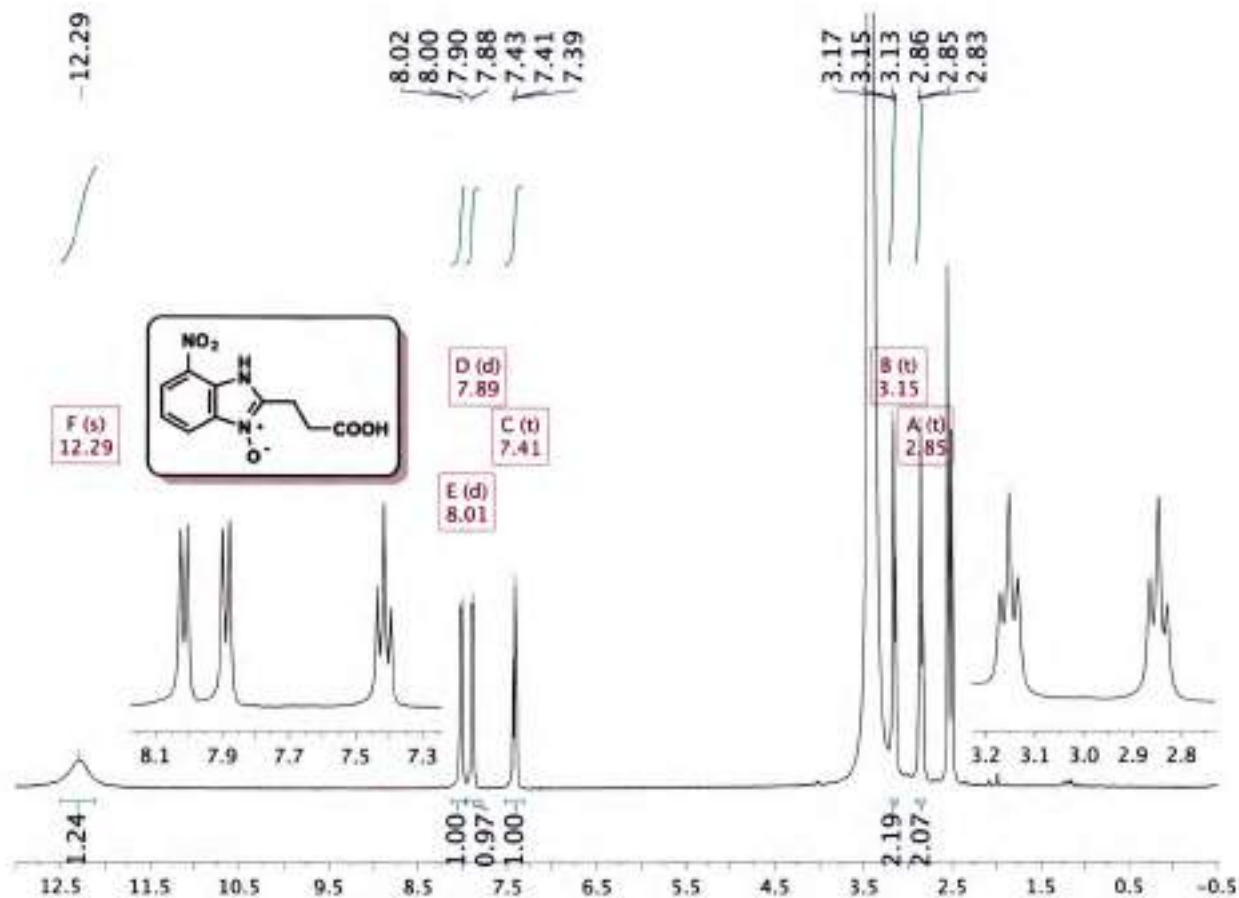


Figura A.5: $^1\text{H-NMR}$ 2-Etilcarboxílico-7-nitro-1H-bencimidazol 3-óxido

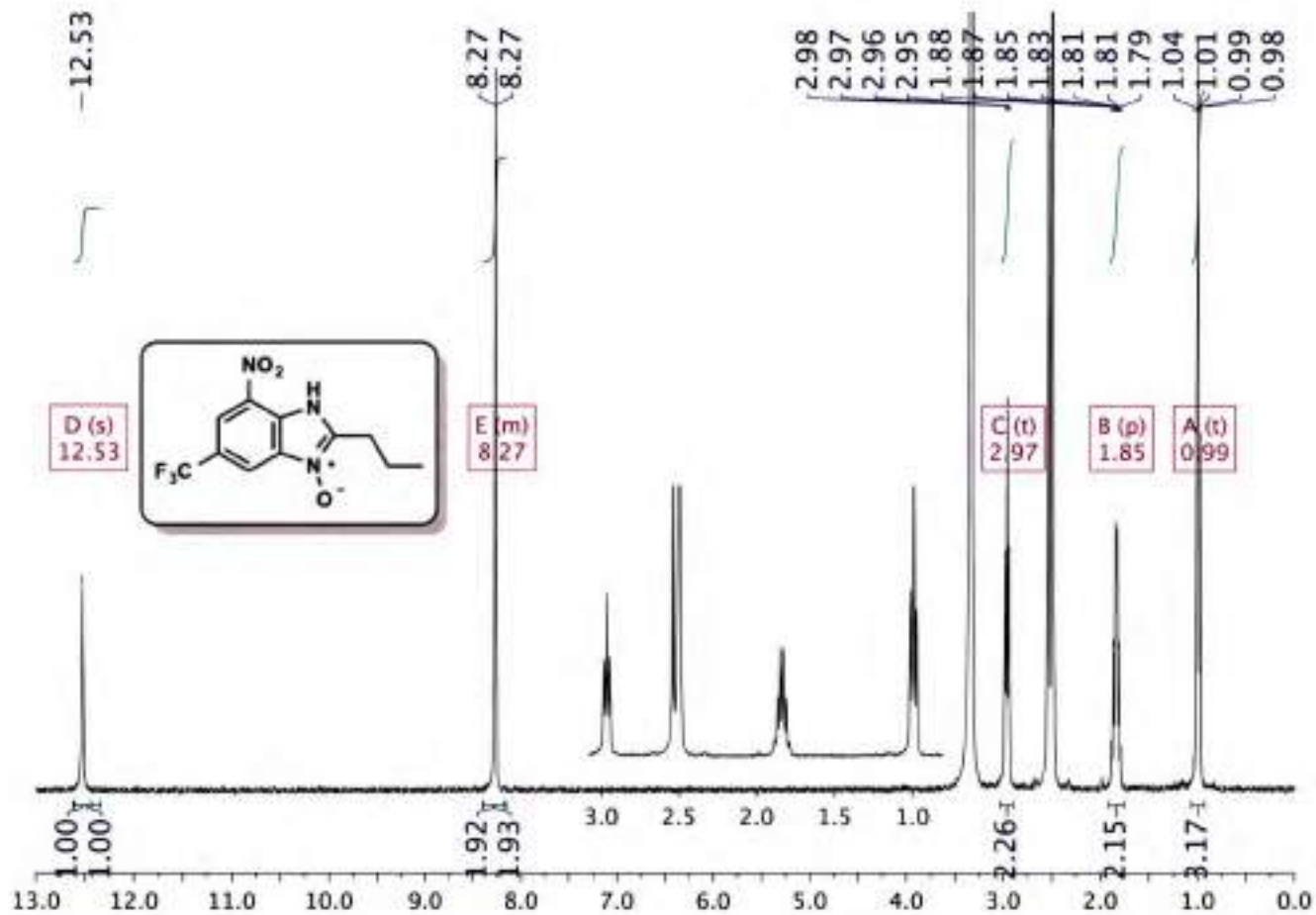


Figura A.6: $^1\text{H-NMR}$ 7-Nitro-2-propil-5-trifluorometil-1H-bencimidazol 3-óxido

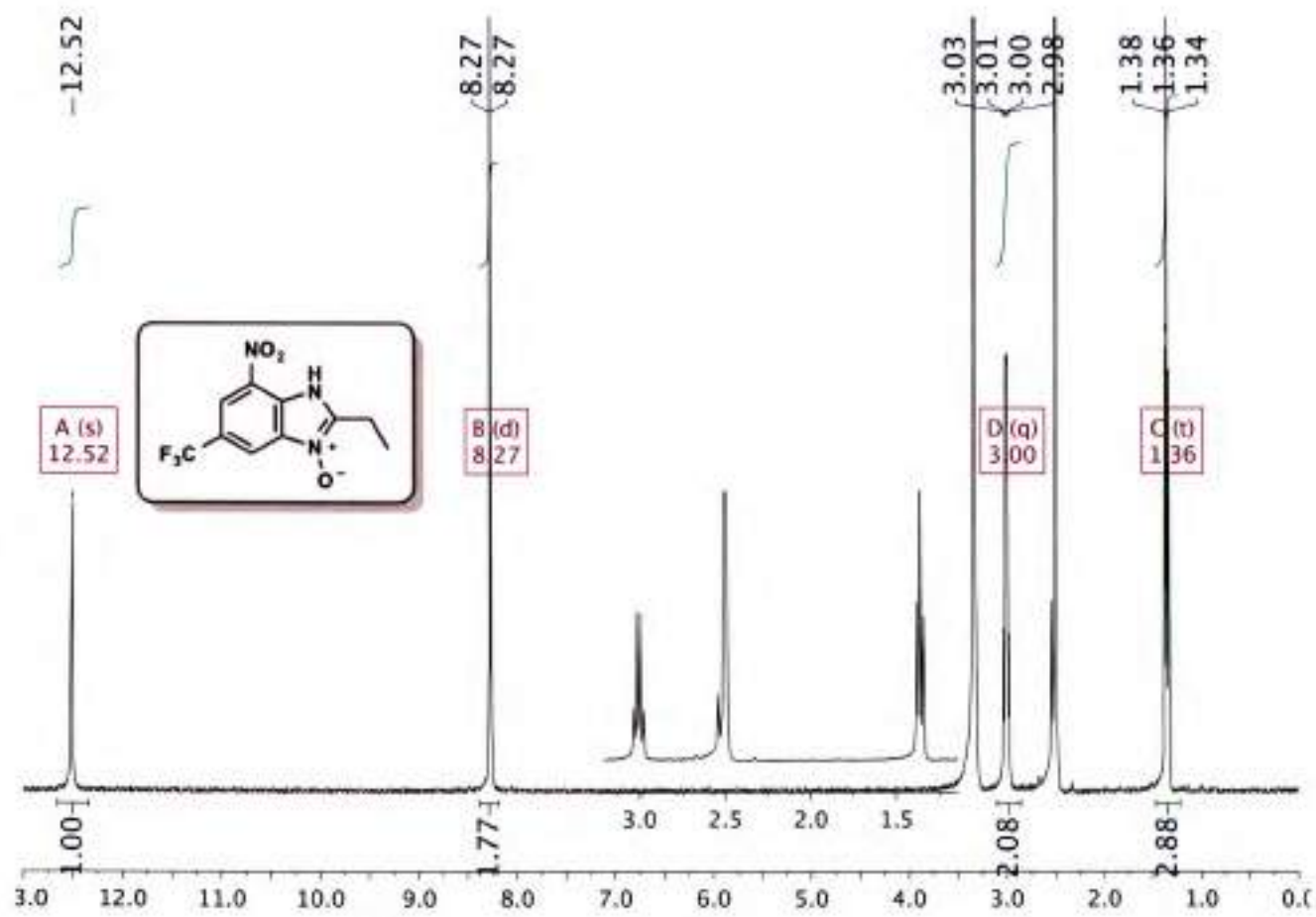


Figura A.7: $^1\text{H-NMR}$ 2-Etil-7-nitro-5-trifluorometil-1H-bencimidazol 3-óxido

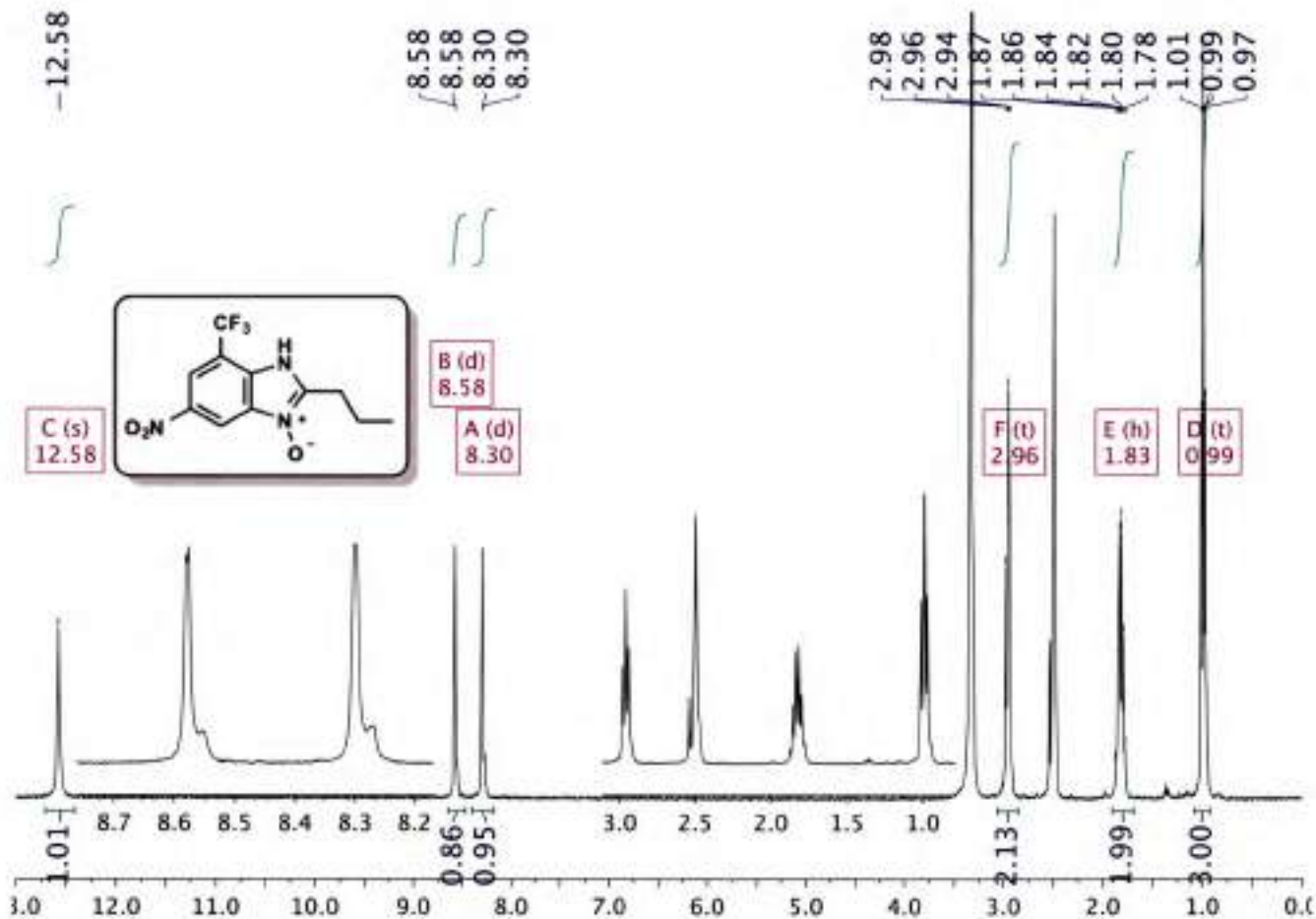


Figura A.8: $^1\text{H-NMR}$ 5-Nitro-2-propil-7-trifluorometil-1H-bencimidazol 3-óxido

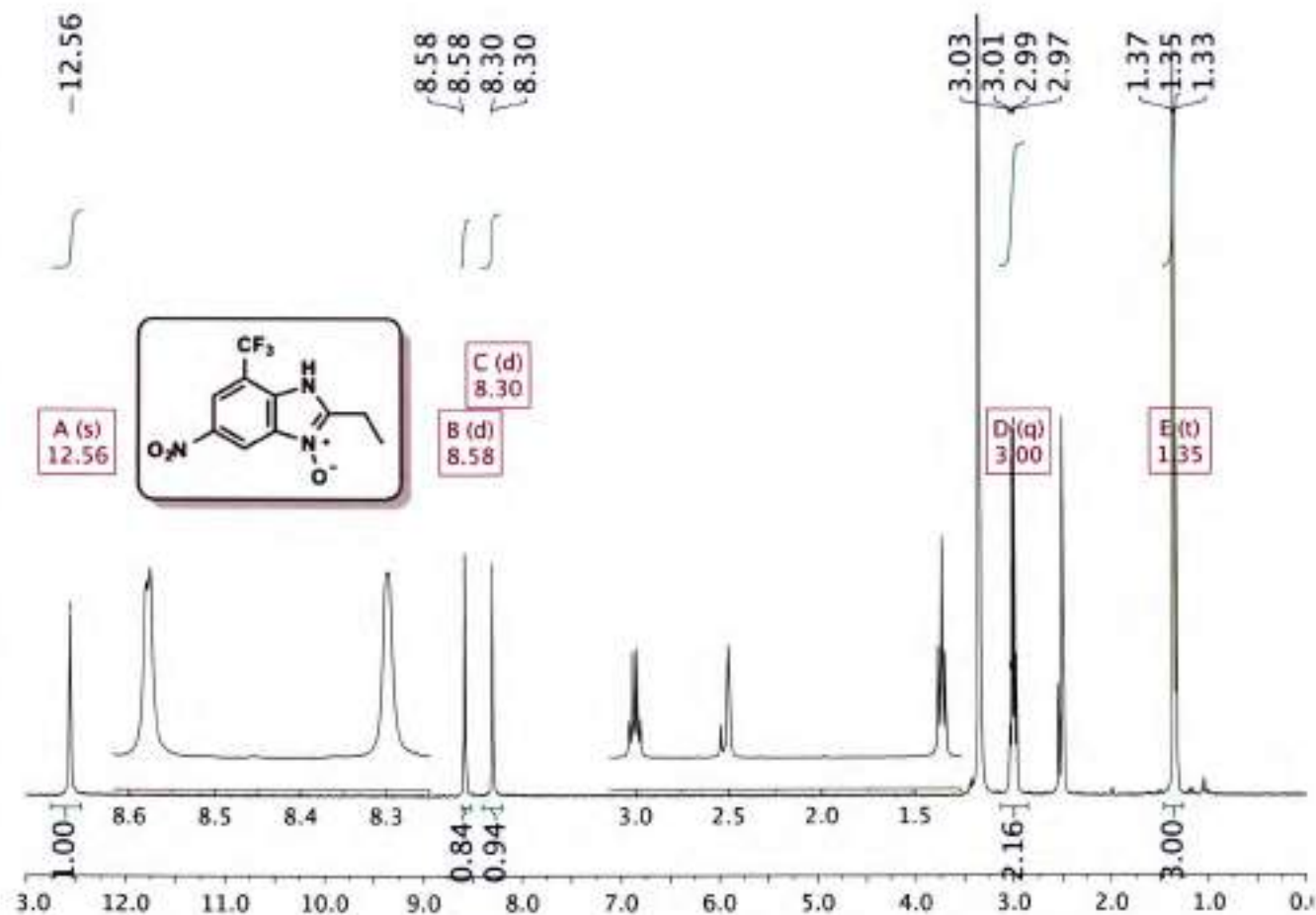


Figura A.9: $^1\text{H-NMR}$ 2-Etil-5-nitro-7-trifluorometil-1H-benzimidazol 3-óxido

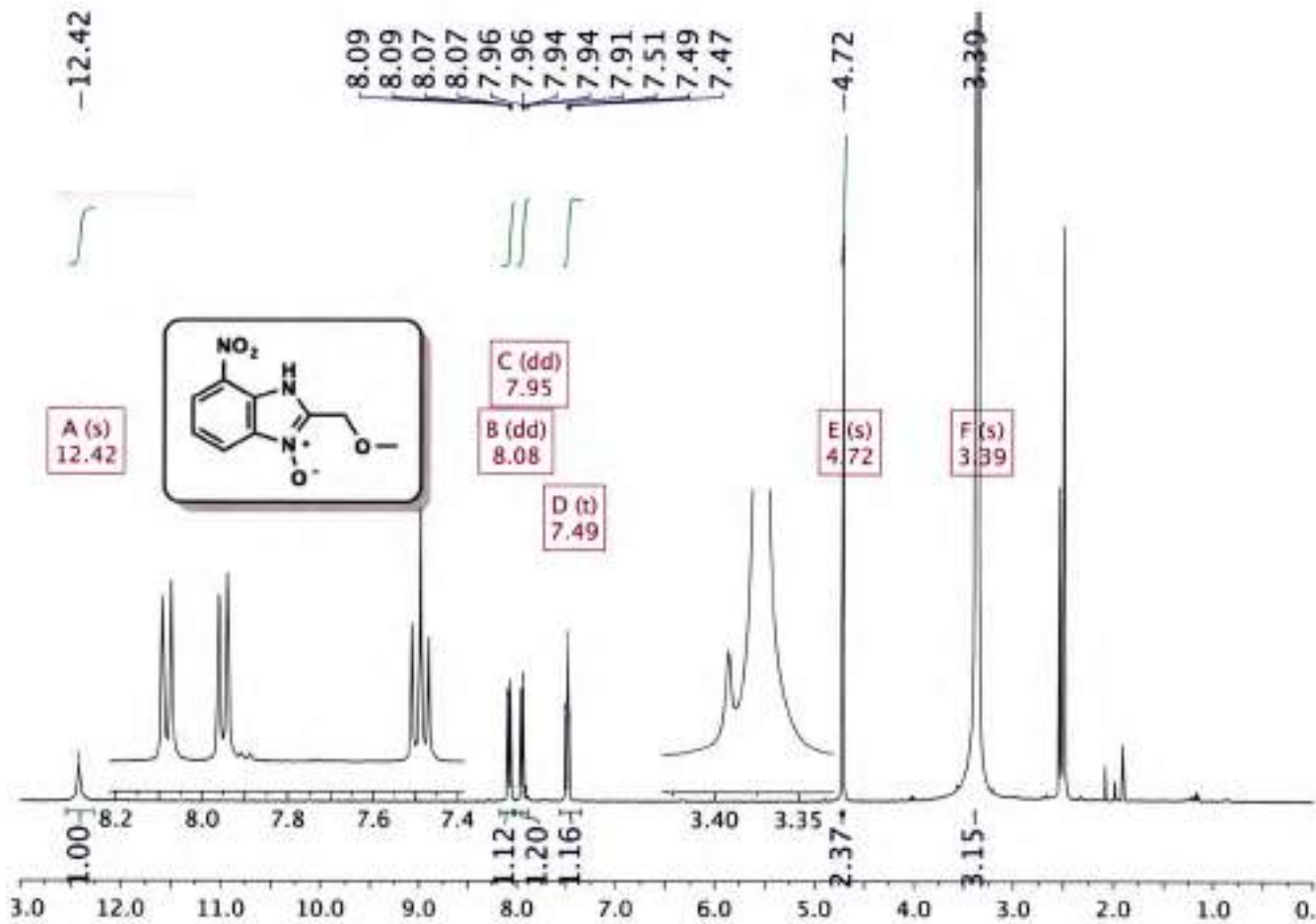


Figura A.10: $^1\text{H-NMR}$ 2-(Metoximetil)-7-nitro-1H-benzimidazol 3-óxido

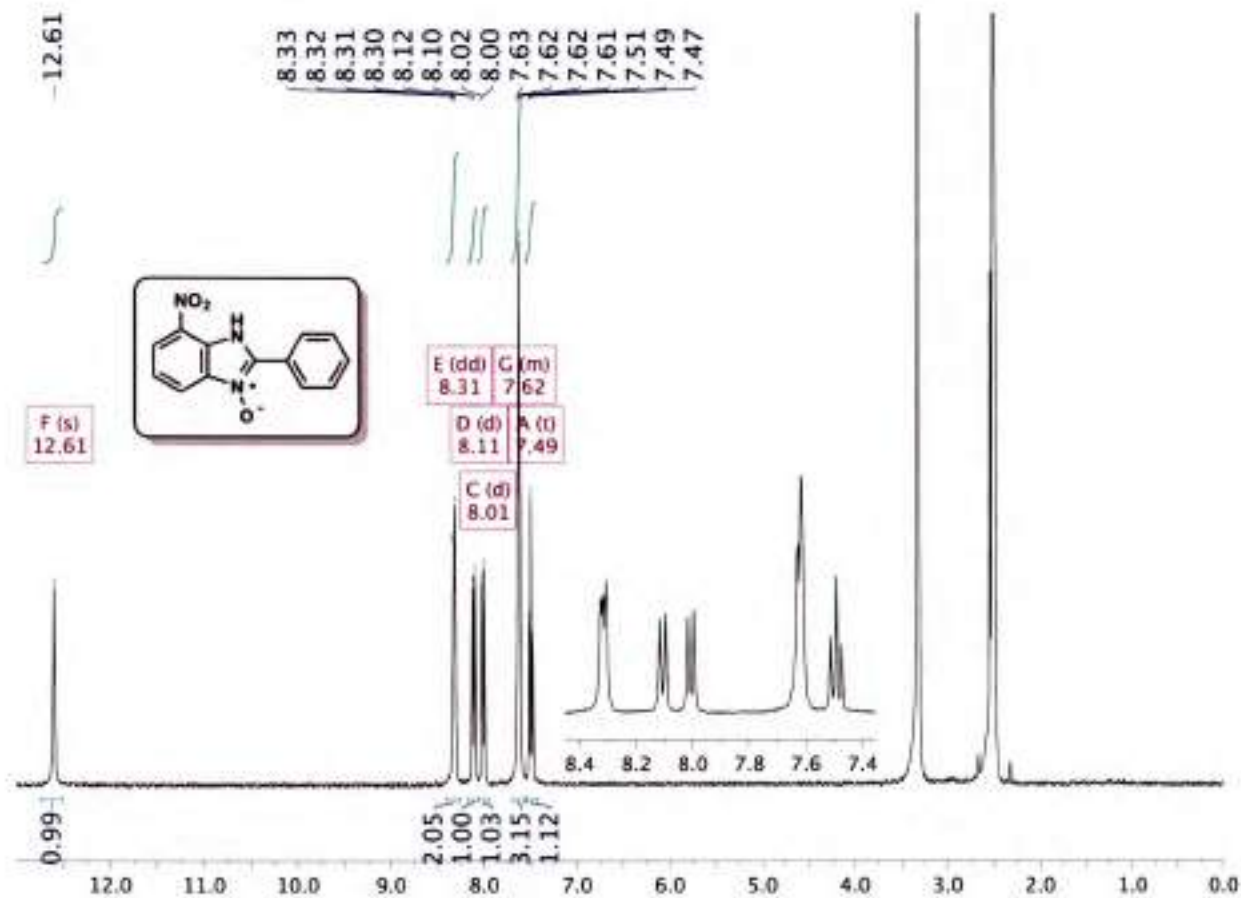


Figura A.11: ¹H-NMR 2-Fenil-7-nitro-1H-benzimidazol 3-óxido

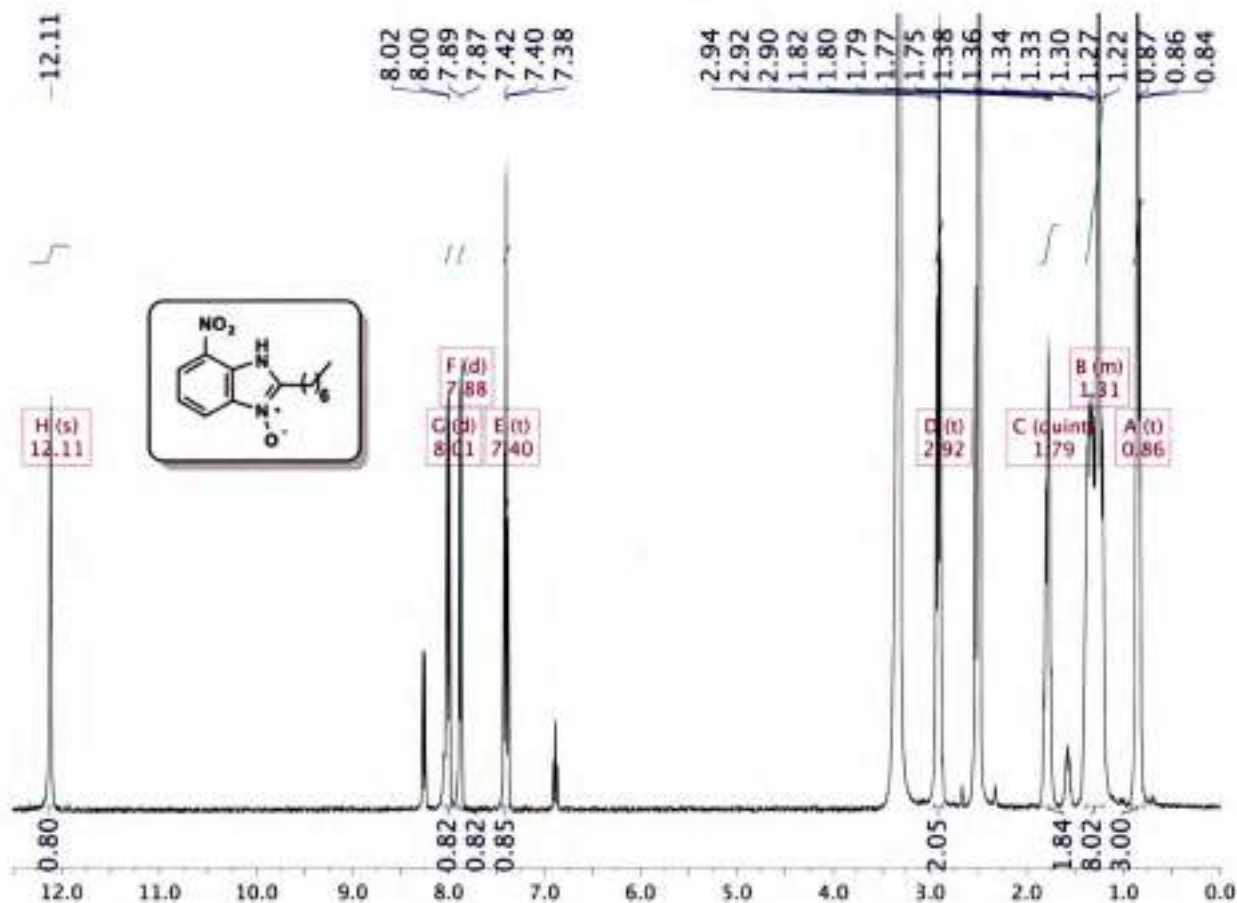


Figura A.12: ¹H-NMR 2-Heptil-7-nitro-1H-benzimidazol 3-óxido

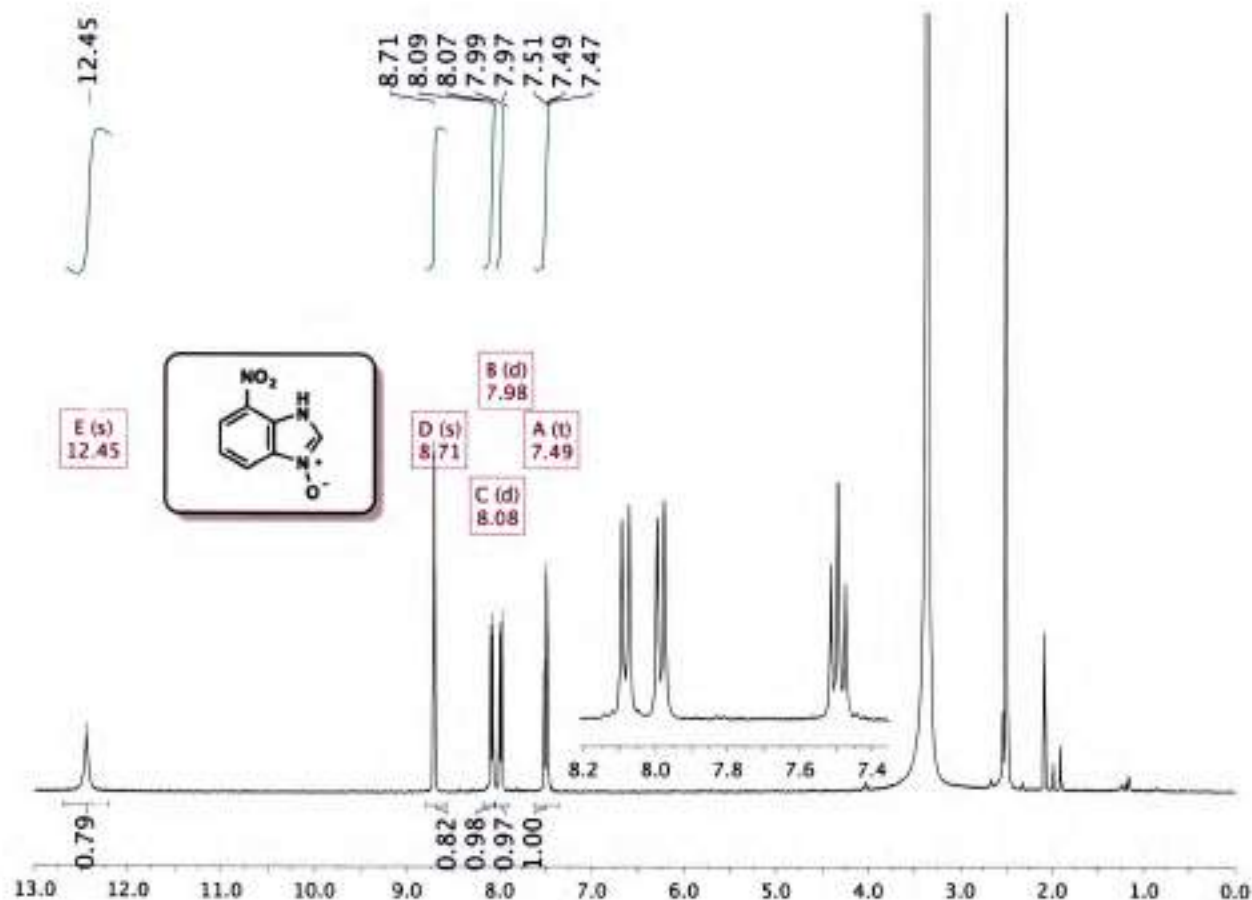


Figura A.13: $^1\text{H-NMR}$ 7-Nitro-1H-benzimidazol 3-óxido

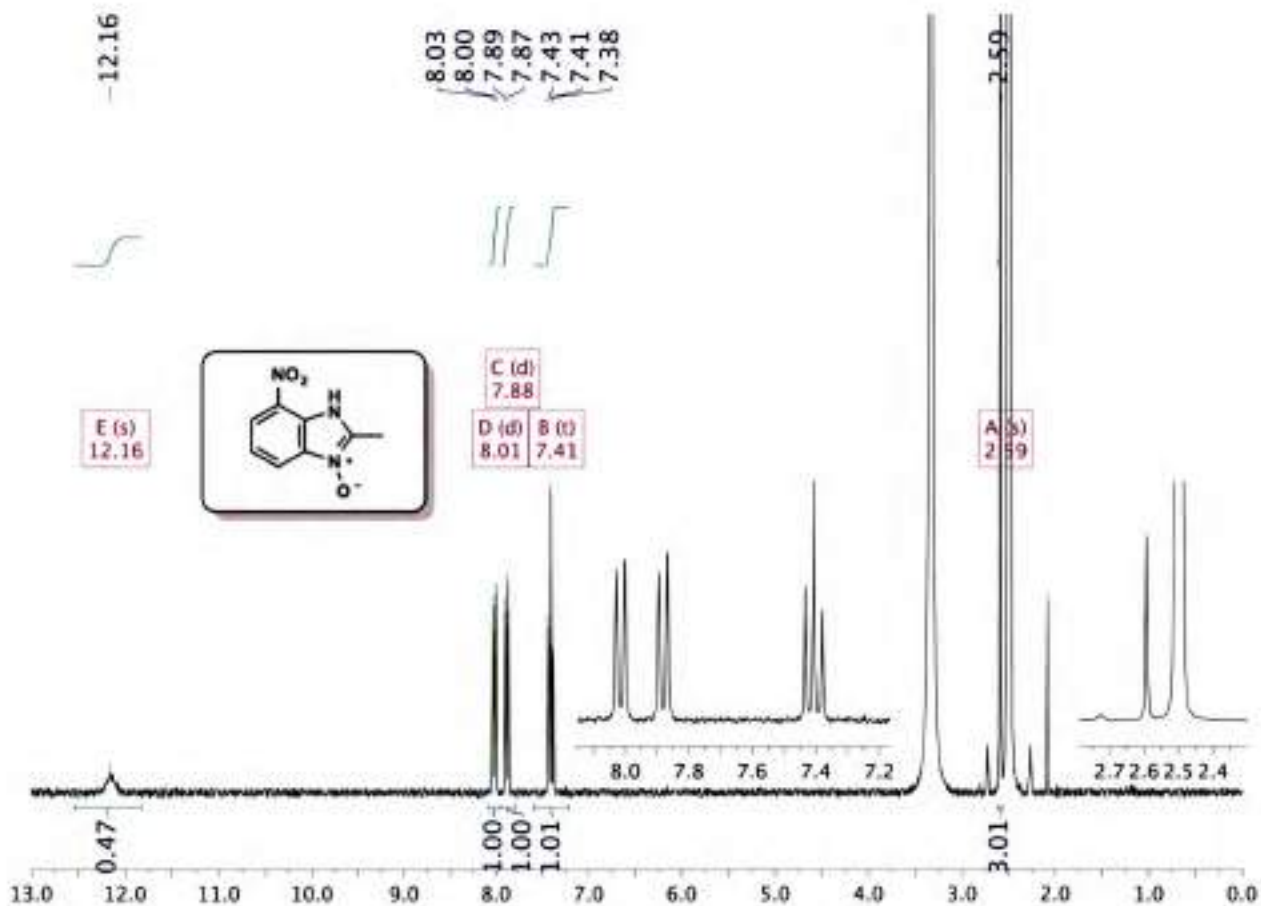


Figura A.14: $^1\text{H-NMR}$ 2-Metil-7-nitro-1H-bencimidazol 3-óxido

Apéndice B

Cálculos de EcoScale y Factor-E

B.1. EcoScale

En el Capítulo 5 se llevaron a cabo cálculos de Ecoscale y Factor-E. Como se comentó en la Parte I (Capítulo 2), la métrica de EcoScale fue introducida por Van Aken *et al.* en 2006, designando determinados puntos de penalidad para distintas condiciones y características de la reacción química en estudio.¹ Considerando que son muchos factores son tenido en cuenta, se han desarrollado algoritmos y plantillas de hojas de cálculo para facilitar su implementación. Por ejemplo, en el sitio web <http://EcoScale.cheminfo.org/calculator>, se encuentra disponible una planilla intuitiva en la que se pueden cargar los datos de la reacción estudiada y esta arroja un valor de EcoScale calculado (Figura B.1).

En el presente trabajo de tesis, los cálculos de EcoScale fueron llevados a cabo mediante la utilización de plantillas de hoja de cálculo provistas por Andraos *et al.*² Los cálculos de los costos de los reactivos fueron calculados en base a precios publicados en Sigma-Aldrich a julio de 2018, y la identificación de peligros de cada compuesto fue extraída de las hojas de seguridad provistas en el sitio web de la misma compañía. En las siguientes capturas, se puede observar los cálculos realizados para los métodos aquí comparados.

B.2. Factor-E

De manera similar al análisis desarrollado para el cálculo de EcoScale, para calcular los valores de Factor-E se utilizaron plantillas de hoja de cálculo provistas

eco scale cheminfo.org/calculator

THE ECOSCALE
Fast and transparent evaluation of organic synthesis

Home Manual Paper Contact

Ecoscale calculator

Reagents

| Link | Identifier* | Name | wt* | MM | Density | purity* | ml | g | mmoles | equiv. |
|------|---|------------------------|-----|----|---------|---------|----|---|--------|--------|
| + | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Name: H ₂ O | | | | 100% | | | | |

Products

| Identifier* | Name: | MM* | MM | g | mmoles | g theor: | yield: |
|-------------|-------|-----|----|---|--------|----------|--------|
| | | | | | | | |

Conditions

| | | |
|-------------------------|--|----------------------|
| Reagents | | |
| Yield | | 0 |
| Price / availability | | 0 |
| Safety | | 0 |
| Technical aids | Possible items: <input type="checkbox"/> Common set-up <input type="checkbox"/> Instruments for calculated addition of chemicals <input type="checkbox"/> Unconventional activation technique | Selected items: 0 |
| Temperature / time | Possible items: <input type="checkbox"/> Room temperature, < 1h <input type="checkbox"/> Room temperature, < 23h <input type="checkbox"/> Heating, < 1h | Selected items: 0 |
| Workup and purification | Possible items: <input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Cooling to room temperature <input type="checkbox"/> Adding solvent | Selected items: 0 |
| EcoScale | | 0 |

Figura B.1: Portada del sitio <http://ecoscale.cheminfo.org/calculator>

por Andraos *et al.*² En el Capítulo 5 se llevaron a cabo cálculos de EcoScale y Factor-E. Como se comentó en la Parte I (Capítulo 2), la métrica de EcoScale fue introducida por Van Aken *et al.* en 2006, designando determinados puntos de penalidad para distintas condiciones y características de la reacción química en estudio.¹ Considerando que son muchos factores son tenido en cuenta, se han desarrollado algoritmos y plantillas de hojas de cálculo para facilitar su implementación. Por ejemplo, en el sitio web <http://ecoscale.cheminfo.org/calculator>, se encuentra disponible una plantilla intuitiva en la que se pueden cargar los datos de la reacción estudiada y esta arroja un valor de EcoScale calculado.

| 10 | Materials Efficiency | | Factor E | | EcoScale | | EcoScale | | EcoScale | | EcoScale | |
|----|----------------------|------------------|---------------------|---------------|----------|--------|---------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 11 | Weighted | Sum of (Wt * BC) | Adjusted MW (grams) | Mass Weighted | Mass | Summed | Weighted by (MW/BC) | Mass Ratio | Mass Ratio | Mass Ratio | Mass Ratio | Mass Ratio |
| 12 | 202.83 | 202.83 | 202.83 | 0.20 | 0.2015 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 |
| 13 | 46.11 | 46.11 | 46.11 | 0.17 | 0.0222 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| 14 | 40 | 40 | 40 | 0.4 | 0.0301 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 |
| 15 | | | | | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | | | | | |
| 18 | | | | | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | | | | |
| 21 | | | | | | | | | | | | |
| 22 | | | | | | | | | | | | |
| 23 | | | | | | | | | | | | |
| 24 | | | | | | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | | | | | | |
| 26 | | | | | | | | | | | | |
| 27 | | | | | | | | | | | | |
| 28 | | | | | | | | | | | | |
| 29 | | | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | | | | |
| 31 | | | | | | | | | | | | |
| 32 | | | | | | | | | | | | |
| 33 | | | | | | | | | | | | |
| 34 | | | | | | | | | | | | |
| 35 | | | | | | | | | | | | |
| 36 | | | | | | | | | | | | |
| 37 | | | | | | | | | | | | |
| 38 | | | | | | | | | | | | |
| 39 | | | | | | | | | | | | |
| 40 | | | | | | | | | | | | |
| 41 | | | | | | | | | | | | |
| 42 | | | | | | | | | | | | |
| 43 | | | | | | | | | | | | |
| 44 | | | | | | | | | | | | |
| 45 | | | | | | | | | | | | |
| 46 | | | | | | | | | | | | |
| 47 | | | | | | | | | | | | |
| 48 | | | | | | | | | | | | |
| 49 | | | | | | | | | | | | |
| 50 | | | | | | | | | | | | |

 Figura B.2: Cálculos de eficiencia de materiales para el método previamente reportado.³

| 41 | Input Material | Type | density (g/mL) | volume (mL) | mass used (g) | adjusted mass (g) to make 10 mmol product |
|----|-----------------------------|--------------|----------------|-------------|---------------|---|
| 42 | 2-chloro-1,3-dinitrobenzene | reagent | | | 0,202 | 33,69736676 |
| 43 | Propylamine | reagent | | | 0,118 | 19,68460039 |
| 44 | Sodium Hydroxide | reagent | | | 0,4 | 66,72745894 |
| 45 | | reagent | | | 0 | 0 |
| 46 | | catalyst | | | | 0 |
| 47 | N,N-dimethyl formamide | non solvent | 0,945 | 1 | 0,945 | 157,6436217 |
| 48 | 1,4-dioxane | non solvent | 1,03 | 60 | 61,8 | 10309,36241 |
| 49 | water | non solvent | 1 | 40 | 40 | 6672,745894 |
| 50 | | workup | | | | 0 |
| 51 | | workup | | | | 0 |
| 52 | | purification | | | | 0 |
| 53 | | purification | | | | 0 |
| 54 | | purification | | | | 0 |
| 55 | | purification | | | | 0 |
| 56 | | | | | | |
| 57 | | | | | | |
| 58 | PART TWO | | | | | |
| 59 | Yield Penalty | | | | | 19,94572285 |

Figura B.3: Informe de cantidades reactivos y solventes utilizados para el método previamente reportado.³

| 02 | Input Material | Type | Cost (\$/g catalogue) | Cost (\$) | Penalty Points | Safety (H) | Safety (I) | Safety (L) | Safety (F) | Safety (E) | Safety (C) | Safety (T) | Penalty Points |
|----|------------------------|--------------|-----------------------|-------------|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------------|
| 03 | 2-chloro-1,3-dioxolane | reagent | 48.1 | 1504.560726 | 0 | | | | | | | | |
| 04 | Propylene | reagent | 3.43 | 2.484378196 | 0 | | | | | | | | |
| 05 | Sodium Hydroxide | reagent | 0.342 | 22.82079086 | 3 | | | | | 0 | | | 1 |
| 06 | | reagent | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 07 | | reagent | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 08 | N,N-dimethyl formamide | in solvent | 3.56 | 65.90457626 | 8 | 1 | | H | F | | | | 1 |
| 09 | 1,4-dioxane | in solvent | 3.29 | 2384.731794 | 8 | 1 | | H | F | | | | 1 |
| 10 | water | in solvent | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 11 | | workup | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 12 | | workup | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 13 | | purification | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 14 | | purification | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 15 | | purification | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 16 | | purification | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 17 | | | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| | | TOTAL | | 2284.731794 | | | | | | | | | |

 Figura B.4: Análisis de costos y peligros para el método previamente reportado.³

| | | | |
|-----|-------------------------------------|---------------|-----------------------|
| 83 | Technical Setup | Yes/No | Penalty Points |
| 84 | common setup | Y | 0 |
| 85 | controlled addition of chemicals | | 0 |
| 86 | unconventional activation | | 0 |
| 87 | specialized glassware | | 0 |
| 88 | inert atmosphere | | 0 |
| 89 | glove box | | 0 |
| 90 | TOTAL | | 0 |
| 91 | | | |
| 92 | Temperature / Time | Yes/No | Penalty Points |
| 93 | room temperature, < 1 h | | 0 |
| 94 | room temperature, < 24 h | Y | 1 |
| 95 | heating, < 1 h | Y | 2 |
| 96 | heating, > 1 h | | 0 |
| 97 | cooling to 0 C | | 0 |
| 98 | cooling, < 0 C | | 0 |
| 99 | | | 3 |
| 100 | | | |
| 101 | Workup / Purification | Yes/No | Penalty Points |
| 102 | none | | 0 |
| 103 | cooling to room temperature | Y | 0 |
| 104 | adding solvent | | 0 |
| 105 | simple filtration | Y | 0 |
| 106 | evaporation of solvent (bp < 150 C) | Y | 0 |
| 107 | evaporation of solvent (bp > 150 C) | | 0 |
| 108 | crystallization and filtration | | 0 |
| 109 | solid phase extraction | | 0 |
| 110 | distillation | | 0 |
| 111 | sublimation | | 0 |
| 112 | liquid-liquid extraction | | 0 |
| 113 | classical chromatography | Y | 10 |
| 114 | | | 10 |
| 115 | | | |
| 116 | TOTAL PENALTY POINTS | | 90.9 |
| 117 | | | |
| 118 | EcoScale | | 9.1 |

Figura B.5: Análisis de condiciones de reacción para el método previamente reportado.³

| 41 | Input Material | Type | density (g/mL) | volume (mL) | mass used (g) | adjusted mass (g) to make 10 mmol product |
|----|-----------------------------|--------------|----------------|-------------|---------------|---|
| 42 | 2-chloro-1,3-dinitrobenzene | reagent | | | 0.06 | 34.53146 |
| 43 | Propylamine | reagent | | | 0.008 | 20.716876 |
| 44 | Potassium Carbonate | reagent | | | 0.138 | 79.422358 |
| 45 | | reagent | | | 0 | 0 |
| 46 | | catalyst | | | | 0 |
| 47 | N,N-dimethyl formamide | rxn solvent | 0.945 | 1 | 0.945 | 543.870495 |
| 48 | 1,4-dioxane | rxn solvent | 1.03 | 60 | 61.8 | 35567.4038 |
| 49 | water | rxn solvent | 1 | 40 | 40 | 23020.97333 |
| 50 | | workup | | | | 0 |
| 51 | | workup | | | | 0 |
| 52 | | purification | | | | 0 |
| 53 | | purification | | | | 0 |
| 54 | | purification | | | | 0 |
| 55 | | purification | | | | 0 |
| 56 | | | | | | |
| 57 | | | | | | |
| 58 | PART TWO | | | | | |
| 59 | Yield Penalty | | | | | 20.67187167 |

Figura B.7: Informe de cantidades reactivos y solventes utilizados para el método desarrollado

| 52 | Input Material | Type | Cost (\$/kg catalogue) | Cost (\$) | Penalty Points | Safety (H) | Safety (I) | Safety (J) | Safety (F) | Safety (G) | Safety (C) | Safety (E) | Penalty Points |
|----|---------------------------|--------------|------------------------|------------|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------------|
| 53 | 2-chloro-1,3-dioxobenzene | reagent | 45.1 | 100.494008 | 3 | | | | | | | | 3 |
| 54 | Propylene | reagent | 3.43 | 8.30511998 | 0 | | | | | | | | 0 |
| 55 | Potassium Carbonate | reagent | 0.264 | 20.8518251 | 3 | | I | | | | | | 3 |
| 56 | | reagent | | 0 | 0 | | | | | | | | 0 |
| 57 | | reagent | | 0 | 0 | | | | | | | | 0 |
| 58 | ethanol | rx solvent | 0.36 | 306.870160 | 5 | | I | | F | | | | 10 |
| 59 | water | rx solvent | | 0 | 0 | | | | | | | | 0 |
| 70 | | rx solvent | | 0 | 0 | | | | | | | | 0 |
| 71 | | workup | | 0 | 0 | | | | | | | | 0 |
| 72 | | workup | | 0 | 0 | | | | | | | | 0 |
| 73 | | purification | | 0 | 0 | | | | | | | | 0 |
| 74 | | purification | | 0 | 0 | | | | | | | | 0 |
| 75 | | purification | | 0 | 0 | | | | | | | | 0 |
| 76 | | purification | | 0 | 0 | | | | | | | | 0 |
| 77 | | | TOTAL | 100.49 | 10 | | | | | | | | 10 |

Figura B.8: Análisis de costos y peligros para el método desarrollado

| 83 | Technical Setup | Yes/No | Penalty Points |
|-----|-------------------------------------|--------|----------------|
| 84 | common setup | | 0 |
| 85 | controlled addition of chemicals | | 0 |
| 86 | unconventional activation | Y | 2 |
| 87 | specialized glassware | | 0 |
| 88 | inert atmosphere | | 0 |
| 89 | glove box | | 0 |
| 90 | TOTAL | | 2 |
| 91 | | | |
| 92 | Temperature / Time | Yes/No | Penalty Points |
| 93 | room temperature, < 1 h | | 0 |
| 94 | room temperature, < 24 h | | 0 |
| 95 | heating, < 1 h | Y | 2 |
| 96 | heating, > 1 h | | 0 |
| 97 | cooling to 0 C | | 0 |
| 98 | cooling, < 0 C | | 0 |
| 99 | | | 2 |
| 100 | | | |
| 101 | Workup / Purification | Yes/No | Penalty Points |
| 102 | none | | 0 |
| 103 | cooling to room temperature | Y | 0 |
| 104 | adding solvent | | 0 |
| 105 | simple filtration | | 0 |
| 106 | evaporation of solvent (bp < 150 C) | Y | 0 |
| 107 | evaporation of solvent (bp > 150 C) | | 0 |
| 108 | crystallization and filtration | | 0 |
| 109 | solid phase extraction | | 0 |
| 110 | distillation | | 0 |
| 111 | sublimation | | 0 |
| 112 | liquid-liquid extraction | Y | 3 |
| 113 | classical chromatography | | 0 |
| 114 | | | 3 |
| 115 | | | |
| 116 | TOTAL PENALTY POINTS | | 55,7 |
| 117 | | | |
| 118 | EcoScale | | 44,3 |
| 119 | | | |

Figura B.9: Análisis de condiciones de reacción para el método desarrollado

Bibliografía

- [1] Van Aken, K.; Streckowski, L.; Patiny, L. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2*, 1–7.
- [2] Andraos, J.; Mastronardi, M. L.; Hoch, L. B.; Hent, A. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering* **2016**, *4*, 1934–1945.
- [3] Buján, E. I.; Salum, M. L. *Canadian Journal of Chemistry* **2004**, *82*, 1322–1327.



Capítulo 7

Síntesis de *N*-óxidos de Bencimidazol en Flujo Continuo

Science can amuse and fascinate us all, but it is engineering that changes the world.

Isaac Asimov

RESUMEN: Tomando como punto de partida los resultados del capítulo anterior, se presentan los resultados de un procedimiento para sintetizar *N*-óxidos de 7-nitro-bencimidazol a partir de 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno, bajo un proceso de flujo continuo. De manera análoga a los resultados precedentes, se utilizan solventes sustentables, evitando así la utilización de 1,4-dioxano o DMF. El proceso presenta además la ventaja de utilizar tiempos cortos de reacción y evitar pasos de purificación. Adicionalmente, esta técnica permite adaptarse para llevar a cabo la producción de esta familia de compuestos a gran escala de una manera sencilla. Se reportan ocho procesos de síntesis, de los cuales dos originan productos no reportados previamente, y otros dos producen un mismo compuesto, no esperado, que motiva estudios mecanísticos posteriores.

7.1. Antecedentes

Con el aumento de la preocupación por el cuidado del medio ambiente, y la consecuente legislación aplicada al ámbito ecológico, los químicos están bajo

presión para encontrar vías de síntesis más limpias y sustentables.¹ Con la adopción de nuevas tecnologías, suele ser posible abrir alternativas para el desarrollo de nuevos métodos de síntesis. Para este fin, los procesos de flujo continuo se han vuelto muy útiles para el desarrollo de la química medicinal.² Las reacciones a menudo pueden ser colocadas en una línea de corriente, pueden ser enlazadas en varios pasos y ya están llevándose a cabo reacciones que antes eran difíciles de escalar. Además, se puede tener mejor control del calor y mezclado, lo cual llevar a cabo reacciones con un alto grado de precisión y reproducibilidad.

Si bien se han reportado síntesis de heterociclos y derivados de bencimidazol usando procesos de flujo continuo,^{3,4} estos trabajos no reportan la síntesis del núcleo bencimidazol bajo estas condiciones, sino que utilizan estos núcleos como reactivos de partida. Por ejemplo, Reddy *et al.*³ han reportado la síntesis de tres compuestos del grupo de inhibidores de la bomba de protones (lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol) que contienen en su estructura el núcleo bencimidazol, pero realizan las síntesis partiendo desde bencimidazoles. De manera similar, Martín *et al.*⁴ que han reportado la síntesis de la droga antihipertensiva telmisartán, en tres etapas en flujo continuo, pero de nuevo, utilizando bencimidazoles como reactivos de partida. Estas estructuras se muestran en la Figura 7.1.

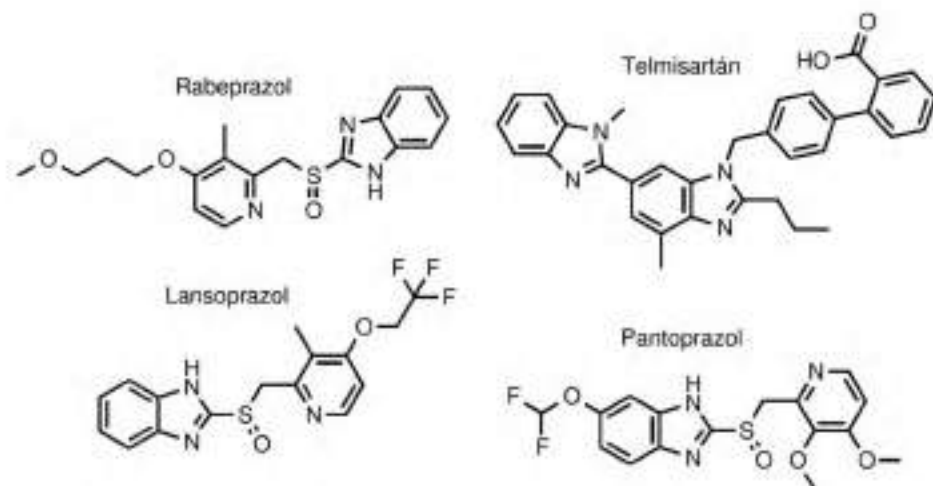
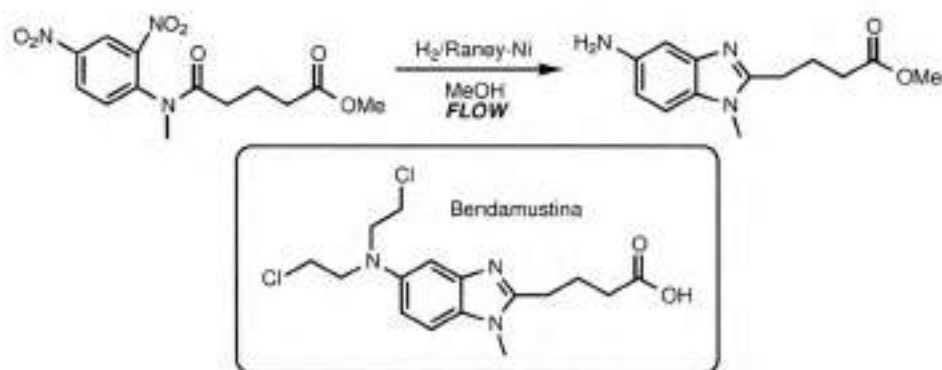


Figura 7.1: Compuestos de interés farmacéuticos con núcleos bencimidazol en sus estructuras, sintetizados por procesos de flujo continuo.

Por otra parte, Chen *et al.* han reportado un proceso en flujo continuo para la

realización de un paso de síntesis que involucra la formación de un núcleo bencimidazol.⁵ El compuesto final es la bendamustina, utilizada para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) y para tratar pacientes con linfomas no Hodgking de linfocitos B. (Figura 7.1). Sin embargo, hasta nuestro conocimiento no hay reportes de síntesis de derivados de *N*-óxidos de bencimidazol usando esta tecnología.

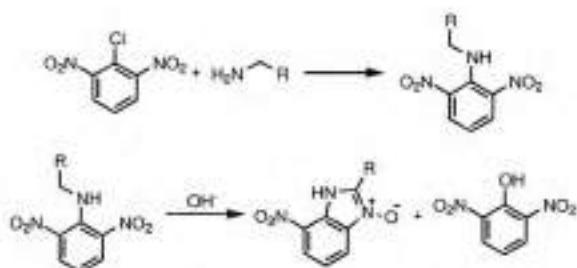


Esquema 7.1: Paso de síntesis que involucra la formación de un núcleo bencimidazol en un proceso de flujo continuo, y bendamustina, el producto final de interés.

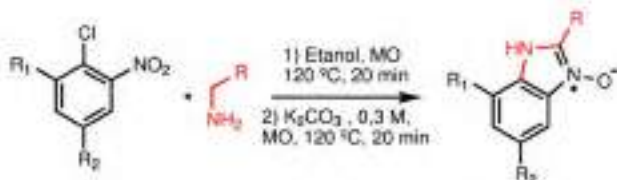
En otro orden de ideas, y considerando la línea desarrollada en el presente trabajo de tesis, hay que decir que la tecnología de microondas presenta dificultades en el escalado e intensificación de procesos debido a su limitado poder de penetración. A la frecuencia de trabajo típica (2,45 GHz), la penetración es generalmente del orden de unos pocos centímetros, dependiendo de las propiedades dieléctricas del medio.⁶ Como una solución a esto, surgen los procesos de reacciones en flujo continuo, desarrollados ampliamente en los últimos años.⁷ El grupo del Prof. Nicholas Leadbeater, en la Universidad de Connecticut, ha reportado metodologías desarrolladas utilizando calentamiento con microondas y luego trasladadas directamente a flujo continuo, manteniendo parámetros de tiempo y temperatura sin variaciones.^{8,9} Ambas tecnologías ofrecen la posibilidad de calentar mezclas de reacción de manera rápida, segura y en la mayoría de los casos, fácil. No ha de sorprender entonces que, métodos desarrollados a pequeña escala en batch utilizando calentamiento con microondas puedan ser escalados usando reactores en flujo continuo con calentamiento convencional.^{7,10} Cuando se utilizan micro- y meso- reactores, la rápida transferencia de calor, debido a la gran

relación superficie/volumen, hace posible que sean comparables fuentes de calor convencionales y por microondas en este tipo de procesos.

Por todo lo anteriormente mencionado, considerando el sistema desarrollado anteriormente en el grupo (Esquema 7.2) y las mejoras del mismo hacia un método "one-pot two-step" en microondas (Esquema 7.3), se plantearon los objetivos para el presente capítulo. Los mismos consistieron en intentar realizar toda la síntesis de los *N*-óxidos de bencimidazol en un proceso de flujo continuo con ambos pasos concatenados, manteniendo las premisas de mejorar la sustentabilidad del mismo, reemplazando solventes nocivos por otros más "green". La síntesis en flujo continuo logra sanear los problemas que la radiación por microondas presenta para escalar e intensificar procesos.



Esquema 7.2: Esquema general de los dos pasos para la síntesis de *N*-óxidos de bencimidazol desarrollada en el grupo.



Esquema 7.3: Esquema general del proceso "one-pot two-step" presentado en el capítulo anterior

No se puede dejar de mencionar, que los resultados de este capítulo han sido obtenidos en una estancia de investigación de cinco meses en el laboratorio del

Prof. Nicholas Leadbeater, de la Universidad de Connecticut, Storrs, CT, USA. Cronológicamente hablando, los resultados del capítulo previo y este han surgido prácticamente en simultáneo, pero los resultados del capítulo que antecede han sido perfeccionados *a posteriori* de éste. Esto fue debido a lo limitado del tiempo de la estadía de investigación y por ende, del acceso al reactor de flujo continuo.

7.2. Objetivos

- Perfeccionar un proceso de síntesis sustentable de *N*-óxidos de bencimidazol mediante un proceso de flujo continuo.

7.3. Resultados y Discusión

7.3.1. Estudio Exploratorio de Condiciones

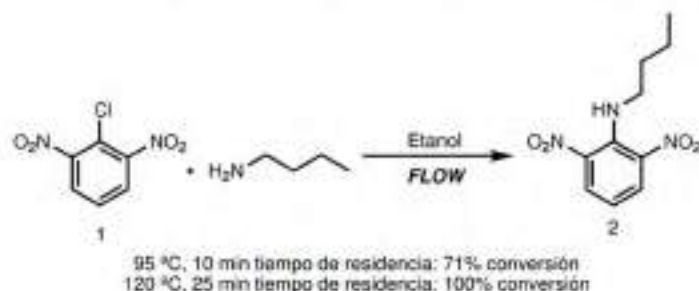
Para llevar a cabo reacciones en flujo continuo, es fundamental mantener en solución a todos los compuestos durante todo el proceso. Por esto, se buscaron condiciones de solubilidad del sustrato, 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (**1**, Esquema 7.4). De acuerdo a lo ya mencionado anteriormente, se escogió etanol como solvente, sustituyendo así a DMF, para la S_NAr . Para esto se prepararon distintas mezclas de sustrato/etanol y se dejaron en agitación a fin de disolver el sustrato. Con concentraciones de 1 M se logró disolver el sustrato de manera óptima y en unos pocos minutos, por lo que se optó por proseguir con esta concentración de sustrato.

Se planteó como punto de partida llevar a cabo la síntesis partiendo de aminas y α -aminoácidos. La elección de las aminas se basó en el mismo sentido que en el capítulo anterior, sabiendo que las reacciones funcionaban y que daba la posibilidad de poder comparar los resultados con reportes previos. Los α -aminoácidos escogidos fueron los que contenían anillos aromáticos en su estructura (fenilalanina, tirosina y triptófano), a fin de buscar diversidad estructural en los productos. Sin embargo, éstos fueron descartados debido a que no se pudieron encontrar condiciones óptimas de solubilidad, incluso en mezclas etanol/agua. Los aminoácidos que sí presentaron buenas condiciones para este trabajo fueron los ya utilizados, β -alanina y ácido γ -aminobutírico.

Las reacciones de S_NAr se llevaron a cabo en etanol cuando se utilizaron aminas, y una mezcla 1:1 etanol-agua cuando se utilizaron aminoácidos (β y γ). Se llevaron a cabo reacciones en microondas a 95° C de acuerdo a protocolos similares.¹¹ En este punto se hizo hincapié en observar la formación de producto y en armar soluciones de los reactivos sin observar precipitados, punto clave a la hora de trasladar el sistema a flujo continuo.



Figura 7.2: Reactor Vapourtec E-series, el reactor de flujo continuo utilizado.



Esquema 7.4: Reacción de S_NAr y condiciones optimizadas.

7.3.2. Reacción de S_NAr en Flujo Continuo

Luego se procedió a realizar las reacciones en flujo continuo, mediante un reactor E-Series de Vapourtec (Figura 7.2). En esta instancia, se realizaron pruebas con la reacción entre el sustrato 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (**1** Esquema 7.4) y *n*-butilamina. Se prepararon soluciones 0,15 M y 0,3 M en etanol respectivamente. Los flujos de entrada de ambas soluciones fueron de 0,5 mL/min en un reactor de 10 mL (1 mL/min de flujo combinado; 10 min de tiempo de residencia). A 95 °C se obtuvo 71% de conversión. Cuando se incrementó la temperatura a 120 °C y el tiempo de residencia a 25 min (con flujos de 0,2 mL/min en cada bomba), se logró obtener una conversión del 100%. (Esquema 7.4)



Esquema 7.5: Reacción de ciclación, la segunda etapa del proceso.

7.3.3. Reacción de Ciclación en Flujo Continuo

Para la reacción de ciclación, normalmente una mezcla de dioxano-agua era utilizada como solvente y NaOH como base. Para este punto también se realizaron pruebas en el reactor de microondas, llevando a cabo la primera reacción, y luego agregando una solución acuosa de NaOH al medio de reacción, y volviendo a irradiar. Al realizar esto, se encontró que al agregar la solución de NaOH se producía un precipitado que no se redisolvió fácilmente, y además, luego de la segunda irradiación aparecían sólidos oscuros y por TLC se detectaron productos no deseados. Por este motivo, y además por ser una base más suave,¹² se optó por el uso de K_2CO_3 , al igual que en el capítulo anterior.

Se optimizaron los flujos, concentraciones y temperatura, y finalmente se logró una conversión cuantitativa a **3** agregando una solución 0,3 M de la base con un flujo de 0,5 mL/min al flujo de salida de 0,4 mL/min de **2**, en un reactor de 10 mL de capacidad (0,9 mL/min de flujo combinado, 11,11 minutos de tiempo de residencia), a 120° C. (Esquema 7.5)

7.3.4. Proceso Completo de dos etapas en Flujo Continuo

El paso siguiente fue concatenar ambas reacciones. Los cambios que se producían por las reacciones correspondientes podía ser visualizados muy claramente. En ambos reactores se observó un cambio marcado del amarillo al rojo, atribuido a la formación de un complejo de Meisenheimer (Figura 7.3).¹³ Para el compuesto **3** se obtuvo un rendimiento aislado del 72% en una escala de 0,25 mmol. La purificación también fue apuntada a la sustentabilidad, llevándose a cabo solamente a través de extracciones con acetato de etilo, evitando cualquier tipo de técnica cromatográfica.




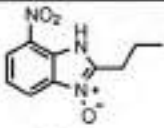

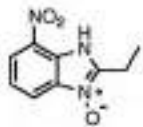
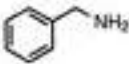
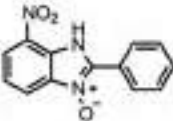
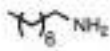
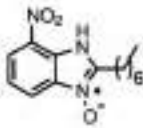

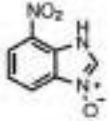

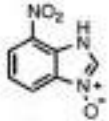

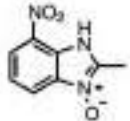

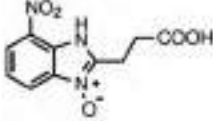
Figura 7.3: Conversión del compuesto **1** a **3** usando un proceso en flujo continuo de dos etapas.

También se puede comprobar el alcance del proceso utilizándose otras aminas y aminoácidos. Sin embargo, al probar estas condiciones con otras aminas, cuando la corriente de salida etanólica de la reacción de S_NAr se encontraba con la corriente de solución acuosa de la base, se observó la formación de un precipitado, que bloqueaba el canal de reacción y ocasionaba la suspensión del proceso entero. Por ello se procedió a agregar algún co-solvente orgánico a la solución de la base. Siempre con las guías de selección de solventes en el horizonte, se buscaron como alternativas algunos solventes sustentables. Se intentó utilizar etanol, pero formaba precipitado en la solución de la base; al probar con acetona, se observó la formación de productos secundarios en la corriente de salida final. Se encontraron condiciones óptimas al utilizar 2-propanol. Se agregó entonces 2-propanol como cosolvente a la solución de la base, en una proporción de 11:2 V/V. Para el caso de los aminoácidos, para asegurar la completa solubilidad en la reacción de S_NAr , los aminoácidos se disolvieron en agua con dos equivalentes de $NaHCO_3$, para neutralizar al grupo carboxilo y el HCl liberado en la reacción.

Un esquema general del proceso se muestra en la Figura 7.4. Los resultados se muestran en la Tabla 7.1. En la misma también figuran entre paréntesis los valores de rendimientos de síntesis ya reportadas para determinados productos.

Es importante observar que los productos de las entradas e, f y g manifiestan la ruptura de un enlace C-C en el grupo -R de la amina ($-CH_2OH$ para e, $-CH_2NH_2$ para f y $-COOH$ para g). En el caso de g se produce una descarboxilación, ya reportada

Tabla 7.1: Rendimientos

| Entrada | Amina | Producto | Rendimientos (%) (actual (reportado)) ¹⁴⁻¹⁶ |
|---------|---|---|---|
| a |  |  | 72 (75) |
| b |  |  | 59 (63) |
| c |  |  | 53 |
| d |  |  | 69 |
| e |  |  | 76 (42) |
| f |  |  | 90 (42) |
| g |  |  | 65 (69) |
| h |  |  | 80 (63) |

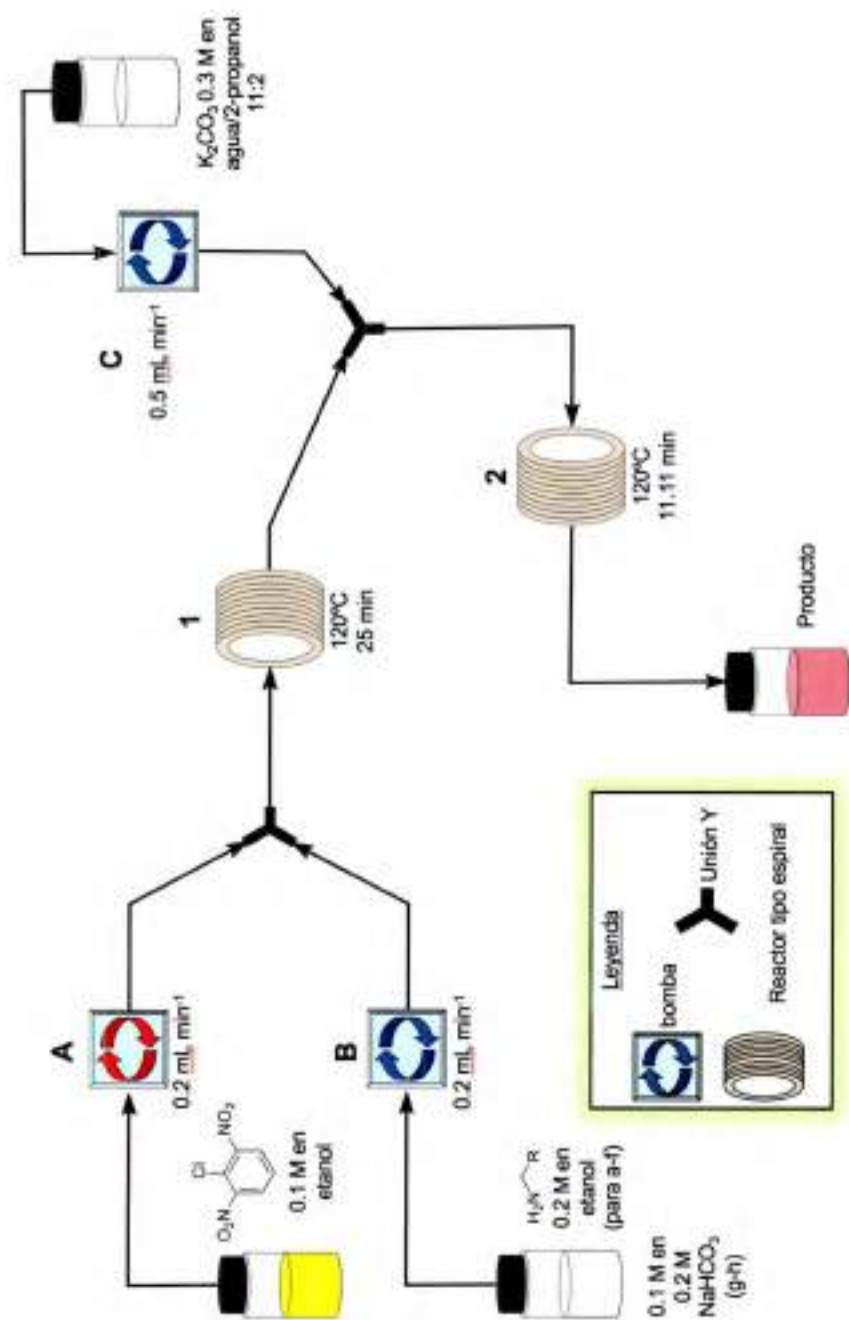


Figura 7.4: Esquema del proceso global con las dos reacciones concatenadas.

algunos años atrás.¹⁵ Las rupturas de los casos de e y f no habían sido observadas antes. El capítulo siguiente versará acerca de esta observación, intentando explicar con evidencias teóricas y experimentales este fenómeno.

7.4. Pruebas de actividad biológica

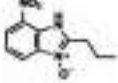
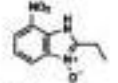
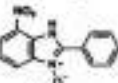
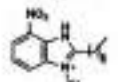
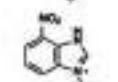
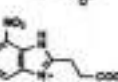
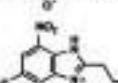

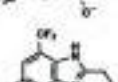
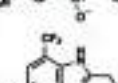
El uso de nuevos antimicrobianos y la confirmación de la importancia de la erradicación de microorganismos en las primeras etapas de la colonización bacteriana justifica la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas asociadas a la erradicación y control de infecciones. La resistencia a los antibióticos es un serio problema global. Las bacterias adquieren resistencia naturalmente, ya sea por cambios genéticos espontáneos o bien por intercambio genético con otras bacterias. El uso incorrecto y excesivo de antibióticos, tanto en humanos como en animales, contribuye a acelerar este proceso. Desde los años 80, ha habido un declive en el desarrollo de nuevos antibióticos. En consecuencia, ha habido un aumento en el número de infecciones que no responden a ningún tratamiento disponible. Por este motivo, hay una necesidad imperiosa de buscar nuevas drogas antibacterianas efectivas y de amplio espectro.¹⁷

En este sentido, se comenzaron a desarrollar pruebas de actividad biológica sobre algunos de los compuestos sintetizados en el presente capítulo y en el capítulo precedente. Estos compuestos han sido probados sobre cepas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, mediante un estudio en colaboración con el grupo de trabajo de la Dra. Paulina L. Pérez, del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7.2. Como valor de referencia se agregan los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) y concentración bactericida mínima (CBM) de ciprofloxacina, un antibiótico de amplio espectro, activo contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

En general, algunos compuestos presentaron actividad contra *Escherichia coli*. El compuesto de la entrada c fue el que mejor actividad presentó (CIM y CBM de 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Si bien estos valores se encuentran por encima de las concentraciones inhibitorias y bactericidas correspondientes al compuesto de referencia (entrada k), la presencia del anillo aromático como sustituyente del bencimidazol abre la posibilidad de considerar derivados de este compuesto con sustituyentes en el anillo bencénico.

Por otra parte, con los compuestos que presentaron mayor actividad, se realizó la determinación de especies reactivas de oxígeno (ERO) por fluorescencia. La mediciones se llevaron a cabo sobre los compuestos de las entradas a, c, d, e y j. Los resultados que se muestran en la Figura 7.5, indicarían que el mecanismo de acción de estas especies iría via estrés oxidativo.

Tabla 7.2: Resultados de las pruebas de actividad biológica realizadas.

| # | Compuesto | <i>Escherichia coli</i> | | <i>Staphylococcus aureus</i> | | | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | |
|---|--|---|------------------------------------|---|---|---|---|---|-----|
| | | ATCC 25922 CBM ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | CBM ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | ATCC 29213 CIM ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | ATCC 43300 CIM ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 711 9455 9463 CBM ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | ATCC 27853 CIM ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 206 CBM ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | |
| a |  | | 64 | | | >256 | | >256 | |
| b |  | | >256 | | | >256 | | >256 | |
| c |  | | 32 | | | >256 | | >256 | |
| d |  | | 64 | | | >256 | | >256 | |
| e |  | | 128 | | | >256 | | >256 | |
| f |  | | >256 | | | >256 | | >256 | |
| g |  | | >256 | | | >256 | | >256 | |
| h |  | | >256 | | | >256 | | >256 | |
| i |  | | 256 | | | >256 | | >256 | |
| j |  | | >256 | | | >256 | | >256 | |
| k | Ciprofloxacina ¹⁸ | >0,1 | >0,1 | | | 0,4 | | 0,2 | 0,4 |

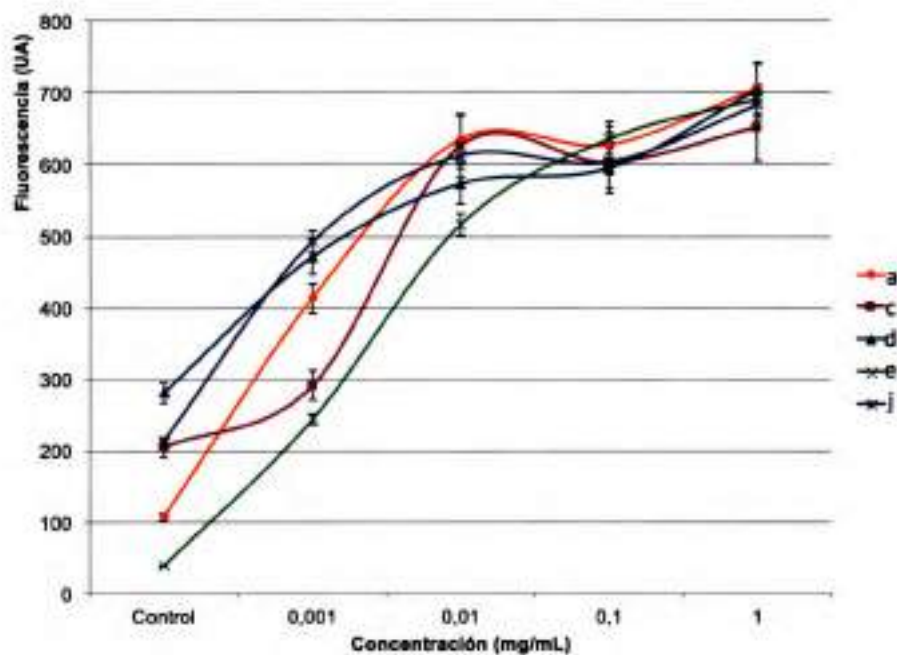


Figura 7.5: Medición de fluorescencia para determinación de ERO de algunos de los compuestos sintetizados.

7.5. Experimental

7.5.1. Información General

Los espectros de RMN (^1H , ^{13}C) fueron obtenidos a 298 K, en equipos Bruker Advance 300 MHz y Bruker Advance III 400 MHz. Los espectros de ^1H -RMN fueron realizados en DMSO- d_6 y referenciados al pico residual no deuterado de DMSO (2,50 ppm). Los espectros de ^{13}C -RMN también fueron realizados en DMSO- d_6 y referenciados al pico residual no deuterado de DMSO (39.52 ppm). Las reacciones fueron seguidas por ^1H -RMN y/o TLC sobre sílica (60 Å de porosidad, 250 μm de espesor). Los análisis de TLC fueron realizados utilizando hexano/acetato de etilo y dietil éter como eluyentes, y visualizados con luz UV.

7.5.2. Configuración General en Flujo Continuo

Todas las reacciones fueron realizadas en un equipo Vapourtec Serie E. Se utilizaron dos reactores de bobina hechos de PFA (*perfluoroalkoxy*, perfluoroalcóxido) y con un volumen interno de 10 mL. Los Y-mixers de PEEK (*polyetheretherketone*, polieteretercetona) (conectores tipo Y, 0,02 in de diámetro interno) fueron comprados a Upchurch Scientific. La configuración mostrada en la Figura 7.4 fue ensamblada utilizando el equipamiento mencionado.

7.5.3. Síntesis de compuestos

7.5.3.1. 7-nitro-2-propil-1H-bencimidazol 3-óxido (entrada a). Método general

En un vial de vidrio se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (**1**) (49,6 mg, 0,246 mmol, 1 eq) y etanol anhidro hasta un total de 2,5 mL de solución (0,1 M). En otro vial de vidrio se agregó n-butilamina (36,0 mg, 0,05 mL, 0,5 mmol, 2 eq) y etanol hasta un total de 2,5 mL de solución. Un tercer vial fue llenado con una solución 0,3 M de K_2CO_3 en agua/2-propanol, 11:2. Con estas soluciones preparadas, se inició el proceso en flujo continuo. Las bombas asignadas para el sustrato y la amina fueron purgadas y preparadas con etanol anhidro. La bomba para el segundo paso fue purgada y preparada con agua desionizada. El equipo de flujo continuo fue dotado de dos reactores de tubo tipo bobina en serie (reactor 1 y reactor 2). Se utilizaron tres bombas (bombas A, B y C). Las salidas de las bombas A y B fueron unidas mediante una unión tipo Y. La salida de esta unión fue unida a la entrada de reactivos del reactor 1. La salida del reactor 1 y la salida de la bomba C fueron

unidas mediante una pieza Y. La salida de ésta, conectada a la entrada del reactor 2. La salida del reactor 2 fue conectada a un regulador de presión de salida, ya que la reacción se realiza a temperaturas superiores al punto de ebullición de los solventes. Luego de este regulador, se colectó la corriente resultante en un erlenmeyer. El sistema de flujo fue preparado y purgado usando la secuencia de solventes sugerida por el fabricante. Se corrió etanol durante 5 min a un flujo de 0,5 mL/min en cada bomba. Los reactores de bobina fueron programados a 120 °C y el regulador de presión de salida a 5 bar. Luego, la solución de 1 y la solución de la amina fueron cargadas al reactor 1 con un flujo de 0,2 mL/min. Una vez que estas soluciones estaban completamente cargadas, se pasó a inyectar etanol por ambas bombas. Luego de 5 min, la bomba C (bombeando la solución de la base) fue iniciada a un flujo de 0,5 mL/min. Una vez que la mezcla de producto estaba completamente fuera del sistema (lo que se notaba claramente por el cambio de una solución roja a incolora), todas las bombas fueron detenidas. La solución resultante fue transferida del erlenmeyer a una ampolla de decantación.

Para la purificación, se realizó una extracción con 15 mL de acetato de etilo, a fin de eliminar todos los productos no-ácidos. La porción acuosa fue acidificada usando una solución acuosa 2 M de HCl, hasta un pH en el rango de 2 a 5. Ésto es debido a que estos valores están entre los extremos de los valores de pKa reportados para estos tipos de compuestos.^{15,19} Se observó un cambio de color de rojo a amarillo en esta etapa. La porción acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 × 15 mL). Las porciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con solución saturada de NaCl (~ 30 mL) y secadas con Na₂SO₄. El solvente fue removido en un rotavapor a presión reducida obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro (entrada a) como un sólido amarillo claro (39 mg, 72%).

¹H NMR (300 MHz), δ, ppm (J, Hz): 7,95 (1H, d, J = 7,1, H-4); 7,72 (1H, d, J = 7,4, H-6); 7,29 (1H, t, J = 8,0, H-5); 2,85-2,78 (2H, m, CH₂); 1,83-1,65 (2H, m, CH₂); 0,93 (3H, t, J = 7,4, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz), δ, ppm: 155,2 (C-2); 137,8 (C-7); 135,1 (C-7a); 131,3 (C-3a); 121,2 (C-5); 118,2 (C-6); 115,5 (C-4); 27,5 (CH₂CH₂CH₃); 20,2 (CH₂CH₂CH₃); 13,8 (CH₂CH₂CH₃). MS, m/z: 222 [M+H]⁺

7.5.3.2. 2-Etil-7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido (entrada b)

En un vial de vidrio se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (1) (49,9 mg, 0,247 mmol, 1 eq) y etanol anhidro hasta un total de 2,5 mL de solución (0,1 M). En otro vial de vidrio se agregó *n*-propilamina (28,8 mg, 0,04 mL, 0,49 mmol, 2 eq) y etanol hasta un total de 2,5 mL de solución. Un tercer vial fue llenado con una solución 0,3 M de K₂CO₃ en agua/2-propanol, 11:2. Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro (entrada b) como un sólido amarillo claro (30,2 mg, 59%).

¹H NMR (400 MHz), δ, ppm (J, Hz): 12,15 (1H, s, NH); 8,00 (1H, d, J = 7,9,

H-4); 7.87 (1H, d, $J = 7.9$, H-6); 7.0 (1H, t, $J = 8.0$, H-5); 2.95 (2H, q, $J = 7.4$, CH₂); 1.34 (3H, t, $J = 7.3$, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz), δ , ppm: 156.3; 137.8; 135.0; 131.2; 121.2; 118.1; 115.3; 19.2; 11.2. MS, m/z : 208 [M+H]⁺

7.5.3.3. 2-Fenil-7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido (entrada c)

En un vial de vidrio se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (**1**) (49.4 mg, 0.245 mmol, 1 eq) y etanol anhidro hasta un total de 2.5 mL de solución (0.1 M). En otro vial de vidrio se agregó bencilamina (50 mg, 0.051 mL, 0.47 mmol, 2 eq) y etanol hasta un total de 2.5 mL de solución. Un tercer vial fue llenado con una solución 0.3 M de K₂CO₃ en agua/2-propanol, 11:2. Se siguió el método general para el proceso de flujo continuo. La mezcla de producto resultante fue transferida del erlenmeyer a una ampolla de decantación. Se realizó una extracción con 15 mL de acetato de etilo, a fin de eliminar todos los productos no-ácidos. La porción acuosa fue acidificada usando una solución acuosa 2 M de HCl, hasta un pH de entre 2 y 5. Se observó un cambio de color de rojo a amarillo y la formación de un precipitado. El precipitado se separó por filtración al vacío y se lavó con agua fría obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro (entrada c) como un sólido amarillo claro (32.9 mg, 53%).

¹H NMR (400 MHz), δ , ppm (J , Hz): 12.61 (1H, s, NH); 8.31 (2H, dd, $J = 6.6$, $J = 3.0$, H Ar); 8.11 (1H, d, $J = 7.7$, H Ar); 8.01 (1H, d, $J = 7.8$, H Ar); 7.69-7.56 (3H, m, H Ar); 7.49 (1H, t, $J = 8.0$, H-5). ¹³C NMR (101 MHz), δ , ppm: 150.7; 138.6; 136.7; 131.8; 131.4; 129.3; 129.2; 128.2; 122.6; 119.7; 116.7. MS (pos. APCI), m/z : 256 [M+H]⁺. Encontrado, m/z : 256.0697 [M+H]⁺. C₁₃H₁₀N₃O₃, calculado, m/z : 256.0722.

7.5.3.4. 2-Heptil-7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido (entrada d)

En un vial de vidrio se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (**1**) (50 mg, 0.247 mmol, 1 eq) y etanol anhidro hasta un total de 2.5 mL de solución (0.1 M). En otro vial de vidrio se agregó octilamina (64 mg, 0.082 mL, 0.496 mmol, 2 eq) y etanol hasta un total de 2.5 mL de solución. Un tercer vial fue llenado con una solución 0.3 M de K₂CO₃ en agua/2-propanol, 11:2. Se siguió el método general para el proceso de flujo continuo y el protocolo de purificación utilizado para el compuesto anterior (entrada c), obteniendo el *N*-óxido de bencimidazol puro (entrada d) (47 mg, 69% como un sólido amarillo).

¹H NMR (400 MHz), δ , ppm (J , Hz): 12.11 (1H, s, NH); 8.01 (1H, d, $J = 8.0$, H-4); 7.88 (1H, d, $J = 7.9$, H-6); 7.40 (1H, t, $J = 8.0$, H-5); 2.92 (2H, t, $J = 7.7$, CH₂); 1.79 (2H, quint, $J = 7.5$, CH₂); 1.45-1.13 (8H, m, 4 CH₂); 0.86 (3H, t, $J = 6.7$, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz), δ , ppm: 155.4; 137.8; 134.9; 131.2; 121.2; 118.2; 115.3; 31.1; 28.6; 28.3; 26.6; 25.5; 22.0; 13.9. MS, m/z : 278 [M+H]⁺.

7.5.3.5. 7-Nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido (entrada e)

En un vial de vidrio se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (**1**) (50 mg, 0,247 mmol, 1 eq) y etanol anhidro hasta un total de 2,5 mL de solución (0,1 M). En otro vial de vidrio se agregó etanolamina (30,5 mg, 0,03 mL, 0,49 mmol, 2 eq) y etanol hasta un total de 2,5 mL de solución. Un tercer vial fue llenado con una solución 0,3 M de K_2CO_3 en agua/2-propanol, 11:2. Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro (entrada e) como un sólido amarillo claro (33 mg, 76%).

1H NMR (400 MHz), δ , ppm (J, Hz): 12,45 (1H, s, NH); 8,71 (1H, s, H-2); 8,08 (1H, d, J = 7,9, H-4); 7,98 (1H, d, J = 8,0, H-6); 7,49 (1H, t, J = 8,0, H-5). ^{13}C NMR (75 MHz), δ , ppm: 143,0; 137,1; 132,4; 131,0; 122,2; 118,7; 116,2. MS, m/z: 180 $[M+H]^+$.

7.5.3.6. 7-Nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido (entrada f)

En un vial de vidrio se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (**1**) (50 mg, 0,247 mmol, 1 eq) y etanol anhidro hasta un total de 2,5 mL de solución (0,1 M). En otro vial de vidrio se agregó etilendiamina (29,7 mg, 0,033 mL, 0,49 mmol, 2 eq) y etanol hasta un total de 2,5 mL de solución. Un tercer vial fue llenado con una solución 0,3 M de K_2CO_3 en agua/2-propanol, 11:2. Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro (entrada f) como un sólido amarillo claro (40 mg, 90%).

1H NMR (400 MHz), δ , ppm (J, Hz): 12,45 (1H, s, NH); 8,71 (1H, s, H-2); 8,08 (1H, d, J = 7,9, H-4); 7,98 (1H, d, J = 8,0, H-6); 7,49 (1H, t, J = 8,0, H-5). ^{13}C NMR (75 MHz), δ , ppm: 143,0; 137,1; 132,4; 131,0; 122,2; 118,7; 116,2. MS, m/z: 180 $[M+H]^+$.

7.5.3.7. 2-Metil-7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido (entrada g)

En un vial de vidrio se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (**1**) (50 mg, 0,247 mmol, 1 eq) y etanol anhidro hasta un total de 2,5 mL de solución (0,1 M). En otro vial de vidrio se agregó β -alanina (22 mg, 0,247 mmol, 1 eq), $NaHCO_3$ (42 mg, 0,5 mmol, 2 eq) y etanol/agua en una proporción 1:1, hasta un total de 2,5 mL de solución. Un tercer vial fue llenado con una solución 0,3 M de K_2CO_3 en agua/2-propanol, 11:2. Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro (entrada g) como un sólido amarillo claro (31 mg, 65%).

1H NMR (300 MHz), δ , ppm (J, Hz): 12,16 (1H, s, NH); 8,01 (1H, d, J = 8,0, H-4); 7,88 (1H, d, J = 7,3, H-6); 7,41 (1H, t, J = 8,0, H-5); 2,59 (3H, s, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz), δ , ppm: 152,3; 137,5; 135,1; 131,2; 121,0; 118,1; 115,5; 13,4. MS, m/z: 194 $[M+H]^+$.

7.5.3.8. 2-Etilcarboxílico-7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido (entrada h)

En un vial de vidrio se agregó 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno (**1**) (50 mg, 0,247 mmol, 1 eq) y etanol anhidro hasta un total de 2,5 mL de solución (0,1 M). En otro vial de vidrio se agregó ácido γ -aminobutírico (26 mg, 0,252 mmol, 1 eq), NaHCO_3 (42 mg, 0,5 mmol, 2 eq) y etanol/agua en una proporción 1:1, hasta un total de 2,5 mL de solución. Un tercer vial fue llenado con una solución 0,3 M de K_2CO_3 en agua/2-propanol, 11:2. Se siguió el método general, obteniéndose el *N*-óxido de bencimidazol puro como un sólido amarillo claro (entrada h) (50 mg, 80 %).

^1H NMR (400 MHz), δ , ppm (J, Hz): 12,30 (1H, s, NH); 8,01 (1H, d, J = 8,0, H-4); 7,89 (1H, d, J = 7,9, H-6); 7,41 (1H, t, J = 8,0, H-5); 3,15 (2H, t, J = 7,2, CH_2); 2,85 (2H, t, J = 7,2, CH_2). ^{13}C NMR (101 MHz), δ , ppm: 173,3; 154,3; 137,9; 135,1; 131,1; 121,5; 118,3; 115,5; 30,2; 21,1. MS, m/z: 252 [M+H] $^+$.

7.6. Conclusiones

Se pudo desarrollar un método de dos etapas consecutivas en flujo continuo para sintetizar *N*-óxidos de bencimidazol a partir de 1-cloro-2,3-dinitrobenzoceno. Se diseñó una metodología versátil que permite utilizar tanto aminas como aminoácidos con simples ajustes preparativos. Este proceso es más rápido que otros reportados previamente en batch, evita pasos de purificación y aislamiento, y además utiliza solventes sustentables como agua, etanol, 2-propanol y acetato de etilo. Este proceso permite sintetizar en gran escala y de manera automática este tipo de compuestos, llegando a procesar ~12 g de sustrato por día.

Bibliografía

- [1] Sheldon, R. A. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 1437–1451.
- [2] Malet-Sanz, L.; Susanne, F. *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 4062–4098.
- [3] Reddy, G. S.; Reddy, N. S.; Manudhane, K.; Rama Krishna, M. V.; Ramachandra, K. J. S.; Gangula, S. *Organic Process Research and Development* **2013**, *17*, 1272–1276.
- [4] Martin, A. D.; Siamaki, A. R.; Belecki, K.; Gupton, F. *Journal of Flow Chemistry* **2015**, *5*, 145–147.
- [5] Chen, J.; Przyuski, K.; Roemmele, R.; Bakale, R. P. *Organic Process Research (&) Development* **2014**, *18*, 1427–1433.
- [6] Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Gum, A. *Green Chemistry* **2004**, *6*, 128–141.
- [7] Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 11956–11968.
- [8] Kelly, C. B.; Lee, C. X.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 263–265.
- [9] Devine, W. G.; Leadbeater, N. E. **2011**, *2011*, 127–143.
- [10] Wilson, N. S.; Osuma, A. T.; Camp, J. A.; Xu, X. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 4498–4501.
- [11] Cherng, Y.-J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8287–8289.
- [12] Henderson, R. K.; Hill, A. P.; Redman, A. M.; Sneddon, H. F. *Green Chemistry* **2015**, *17*, 945–949.
- [13] Buján, E. I.; Cañas, A. I.; de Rossi, R. H. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2001**, 1973–1977.

- [14] Buján de Vargas, E. I.; Cañas, A. I. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 767–770.
- [15] Buján, E. I.; Salum, M. L. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2006**, *19*, 187–195.
- [16] Salum, M. L.; de Rossi, R. H.; Buján, E. I. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, *2007*, 2164–2174.
- [17] Tolosa, J.; Serrano de las Heras, G.; Carrión, B.; Segura, T.; Páez, P. L.; de Lera-Garrido, F. J.; Rodríguez-López, J.; García-Martínez, J. C. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 7327–7332.
- [18] Quinteros, M. A.; Cano Aristizábal, V.; Dalmaso, P. R.; Paraje, M. G.; Páez, P. L. *Toxicology in Vitro* **2016**, *36*, 216–223.
- [19] Buján, E. I.; Salum, M. L. *Canadian Journal of Chemistry* **2004**, *82*, 1322–1327.

Capítulo 8

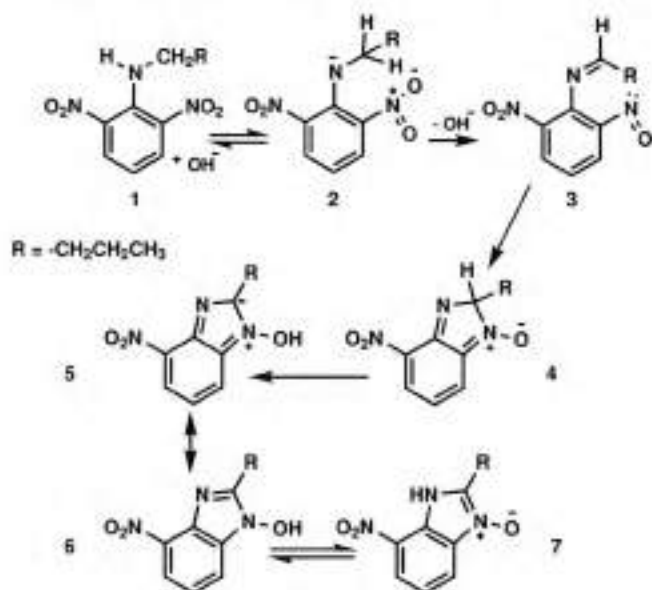
Estudios Teóricos y Experimentales de los Mecanismos Divergentes en la Formación de N-óxidos de Bencimidazol

- *¿Podrías decirme, por favor, qué camino debo seguir para salir de aquí?*
- *Esto depende en gran parte del sitio al que quieras llegar.*
- *No me importa mucho el sitio.*
- *Entonces, tampoco importa mucho el camino.*

Alicia y el Gato. Alice's Adventures in Wonderland

RESUMEN: En el capítulo precedente, al llevar a cabo el procedimiento de síntesis de N-óxidos de bencimidazol en dos etapas en flujo continuo, se observó que en dos reacciones se producía una inesperada ruptura de enlace C-C para dar 7-nitro-1H-bencimidazol 3-óxido. En este tipo de situaciones, resulta menester conjugar estudios teóricos y experimentales a fin de proponer un mecanismo que permita explicar las observaciones encontradas.

En el presente capítulo se muestran los resultados de los estudios llevados a cabo para arribar a una explicación del fenómeno observado.



Esquema 8.1: Mecanismo de formación de 7-nitro-2-n-propil-1H-bencimidazol 3-óxido propuesto por Buján *et al.*¹

8.1. Antecedentes

El grupo de investigación en el que fue desarrollado el presente trabajo de tesis es quizás quien más incapié ha hecho en el estudio de los mecanismos de formación de *N*-óxidos de bencimidazol.¹⁻³ Se han llevado a cabo minuciosos estudios de la reacción de 2,6-dinitrobutilánilina en mezclas de 1,4-dioxano/agua en medio básico,¹ de los cuales se ha podido proponer un mecanismo de reacción para la formación de 7-nitro-2-n-propil-1H-bencimidazol 3-óxido. (Esquema 8.1)

El primer paso del mecanismo consiste en la ionización del sustrato; la ausencia de la formación del producto de ciclación en la reacción de *N*-butil-*N*-metil-2,6-dinitroanilina es una evidencia fuerte para proponer esta etapa como inicio del mecanismo. En un segundo paso, se propuso la reducción del grupo nitro a nitroso. Esta reacción ha sido muy estudiada y documentada por Scorrano *et al.*^{4,5} El intermediario propuesto (4 Esquema 8.1), poco polar, va en concordancia con las observaciones encontradas al cambiar la polaridad del solvente: en un solvente polar (10% dioxano-agua), se observa formación de 2,6-dinitrofenol como

Tabla 8.1: Resultados observados en los estudios de Buján et al.²

| # | Reactivos | | Productos | |
|---|---|-------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | R | X | R' | X |
| 1 | -CH ₂ COOH | 6-NO ₂ | -H | 7-NO ₂ |
| 2 | -CH(CH ₃)COOH | 6-NO ₂ | -CH ₃ | 7-NO ₂ |
| 3 | -CH ₂ CH ₂ COOH | 6-NO ₂ | -CH ₃ | 7-NO ₂ |
| 4 | -CH ₂ (CH ₂) ₂ COOH | 6-NO ₂ | -(CH ₂) ₂ COOH | 7-NO ₂ |
| 5 | -CH ₂ COOH | 4-NO ₂ | -H | 5-NO ₂ |
| 6 | -CH(CH ₃)COOH | 4-NO ₂ | -CH ₃ | 5-NO ₂ |

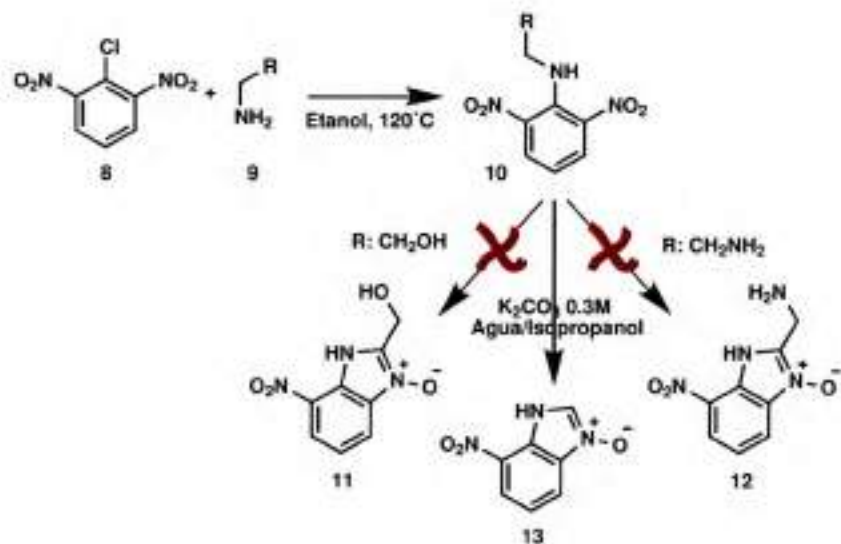
producto de sustitución; en cambio, al bajar la polaridad (60% dioxano-agua), no se observó la formación del fenol correspondiente.¹

Por otra parte, también se han estudiado reacciones de formación de esta familia de compuestos con anilinas *N*-sustituídas formadas a partir de aminoácidos, es decir, con grupos carboxilatos en la cadena alquílica -R. Un resumen de esos resultados se muestran en la Tabla 8.1. En la misma se puede observar que en todos los casos, salvo en la reacción llevada a cabo a partir de GABA (*γ*-aminobutyric acid, ácido *γ*-aminobutírico) (entrada 4 de la tabla), se observó la ruptura de un enlace C-C debido a la descarboxilación del producto final. Cabe mencionar que en todos los casos, se obtuvo también el fenol producto de la sustitución. Este dato y los valores de rendimiento obtenidos en cada caso fueron omitidos en el diseño de la tabla para facilitar su lectura, en pos de la temática del presente capítulo. Este tipo de descarboxilaciones también ha sido reportado y estudiado previamente por Collins Cañero et al.⁶

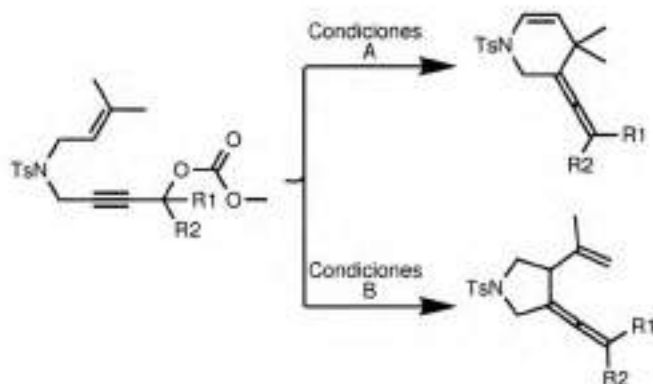
Sin embargo, este había sido el único tipo de rupturas C-C reportadas para esta familia de compuestos hasta el momento. En el capítulo anterior, se comentó la obtención de una inesperada ruptura C-C, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando etanolamina y etilendiamina como aminas (Esquema 8.2).

Dado que experimentalmente el trabajo apuntaba a la síntesis de nuevos compuestos y la optimización técnica de un método, no se realizó en esa instancia ningún tipo de cuestionamiento al respecto de este fenómeno.

Por otro lado, en los últimos años, la química teórica ha tenido un papel muy importante en el estudio de los mecanismos de reacción. El desarrollo de los métodos de química computacional, en paralelo con el desarrollo de poderosos



Esquema 8.2: Reacciones de ciclación esperadas de las anilinas *N*-sustituídas a partir de etanolamina y etilendiamina, ambas fallidas, obteniéndose en cambio el producto de ruptura para ambos casos.



Esquema 8.3: Síntesis llevada a cabo por Zhao *et al.* en 2012¹⁶, explicada en 2015 por Zhang *et al.*¹²

clusters que permiten acelerar métodos de cálculos, y por consiguiente, reducir a tiempos razonables este tipo de experimentos, ha sido la piedra angular en el desarrollo de toda esta área.^{7,8} Los métodos de cálculo son una herramienta muy útil a la hora de elucidar un mecanismo de reacción. En este sentido, la química computacional aparece como la manera más acabada de poder arribar a explicaciones concisas de mecanismos divergentes observados.⁹⁻¹⁵

Por ejemplo, Zhao *et al.* han llevado a cabo reacciones de formación de heterociclos catalizadas por paladio de 1,6-eninos carbonatos, encontrándose que dependiendo de las condiciones de reacción, éstas podían llevar a la formación de vinilidenpiridinas o de vinilidenpirrolidinas (Esquema 8.3).¹⁶ Años más tarde, Zhang y colaboradores llevaron a cabo estudios usando cálculos de DFT a nivel B3LYP/6-31G(d,p), y pudieron determinar ambos mecanismos, las etapas determinantes de la velocidad, y explicaron desde el punto de vista termodinámico por qué algunos sustratos eran más propensos a formar derivados de piridina mientras que otros iban por la vía de las pirrolidinas.¹²

Con todo esto en mente, se propuso ampliar el espectro de sustratos a estudiar, sintetizándolos mediante la reacción de S_NAr previamente reportada. Aprovechando la metodología desarrollada y expuesta en el Capítulo 6, se pudo ampliar de manera rápida y sencilla el número de reacciones de formación de *N*-óxidos de bencimidazol para estudiar. En paralelo a los estudios experimentales, se propuso llevar a cabo estudios computacionales de este sistema mediante la colaboración del Dr. Jorge Uranga, investigador con experiencia en este tipo de

ensayos, perteneciente al Instituto de Investigaciones en Físico-Química de Córdoba y al Departamento de Química Orgánica, de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

8.2. Objetivos

- Realizar estudios experimentales de la reacción de ciclación de distintas 2,6-dinitroanilinas *N*-sustituídas.
- Realizar estudios teóricos del mecanismo de formación de *N*-óxidos de bencimidazol.
- Analizar y comparar los resultados obtenidos teórica y experimentalmente a fin de elaborar una explicación racional para las inesperadas fragmentaciones encontradas.

8.3. Resultados y Discusión

8.3.1. Estudios experimentales

Como se comentó en el capítulo anterior, a fin de ampliar la variedad de *N*-óxidos de bencimidazol sintetizados, se llevaron a cabo reacciones con etanolamina y etilendiamina en dos etapas consecutivas en flujo continuo. De esta manera, se esperaba contar con productos cuya estructura contenían nuevos grupos funcionales ($-OH$ y $-NH_2$) en la cadena alquímica, ampliando así la diversidad estructural y funcional de esta familia de compuestos. A la hora de caracterizar el producto final obtenido por TLC, se observaban corrimientos similares a los observados para esta clase de compuestos. Sin embargo, al llevar a cabo un experimento de 1H -RMN, se encontró un patrón de picos muy llamativo en la zona de protones aromáticos, y además, exactamente igual para ambas reacciones (Figura 8.1). Mediante experimentos de RMN 2D y por comparación con síntesis previamente reportadas,² se pudo concluir que efectivamente, el producto obtenido era 7-nitro-1*H*-bencimidazol 3-óxido (**13**, Esquema 8.2).

Al haberse determinado qué tipo de ruptura era la que sucedía, se tomó la decisión de llevar a cabo nuevas reacciones a fin de recavar mayor cantidad de información sobre este tipo de mecanismo. Para esto, se tomó como punto de partida el método "one-pot two-step" desarrollado en el Capítulo 6 (Esquema 8.4), por ser un método rápido y accesible en nuestro laboratorio. En primer lugar, se repitieron las reacciones

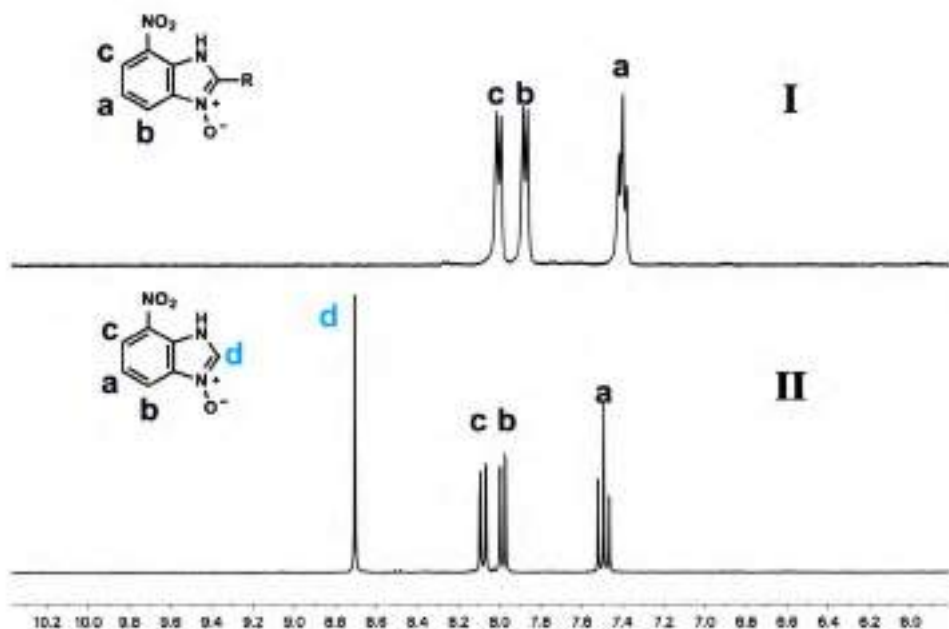
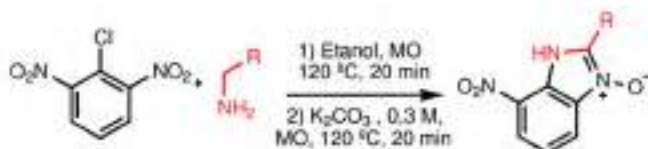


Figura 8.1: Espectros de $^1\text{H-RMN}$ a partir de los cuales se evidenció la ruptura. I. Patrón típico de picos observados por $^1\text{H-RMN}$ para protones aromáticos en N -óxidos de benzimidazol. II. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ obtenido para las reacciones con etanolamina y etilendiamina, con la aparición del inesperado pico **d**.

en las que se observó la ruptura C-C cuando se llevaron a cabo las reacciones en flujo continuo, esto es, tomando a 2-cloro-1,3-dinitrobenzoceno como sustrato y llevándolo a reacción con etanolamina y con etilendiamina. En ambos casos se obtuvo el *N*-óxido de benzimidazol correspondiente a la ruptura C-C previamente observada (7-nitro-1*H*-benzimidazol 3-óxido).



Esquema 8.4: Esquema general del método llevado a cabo para analizar los productos obtenidos.

Un análisis pormenorizado de las estructuras de las aminas utilizadas, llevó a pensar que los protones del $-OH$ de etanolamina y los protones del $-NH_2$ en el caso de la etilendiamina, al ser potenciales participantes de uniones puente de hidrógeno, podrían tener algún tipo de responsabilidad en las rupturas observadas. Por lo tanto, se adquirieron aminas comerciales análogas a estas pero con sustituyentes alquílicos en las posiciones de los H (Figura 8.2).

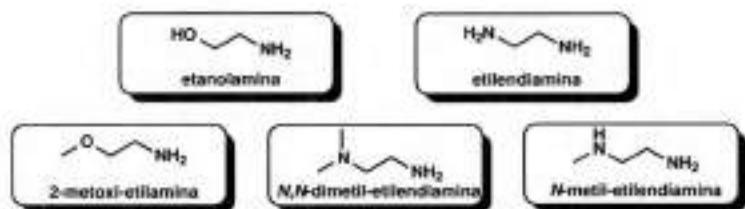

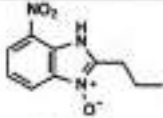

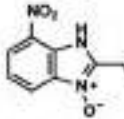

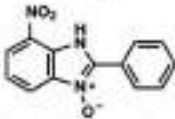
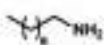
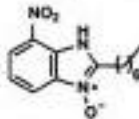

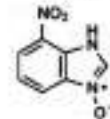

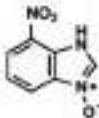

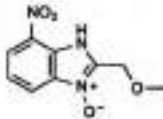

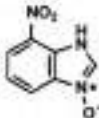

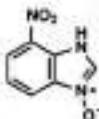
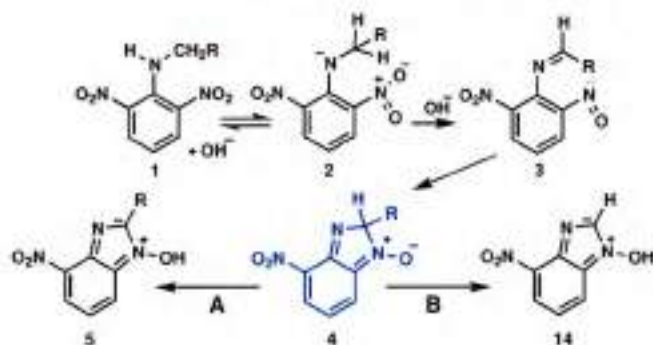


Figura 8.2: Aminas utilizadas para el estudio de la ruptura observada.

Salvo en la reacción con 2-metoxi-etilamina, en todos los casos se obtuvo el mismo *N*-óxido de benzimidazol, producto de la ruptura C-C. Esto indica que la formación de enlaces puente hidrógeno no es el único factor determinante en el proceso de ruptura C-C observado, pues las aminas terciarias también dieron lugar

Tabla 8.2: Aminas utilizadas y sus respectivos productos encontrados.

| Entrada | Amina utilizada | Producto | ¿Ruptura observada? |
|---------|---|---|---------------------|
| a |  |  | ✗ |
| b |  |  | ✗ |
| c |  |  | ✗ |
| d |  |  | ✗ |
| e |  |  | ✓ |
| f |  |  | ✓ |
| g |  |  | ✗ |
| h |  |  | ✓ |
| i |  |  | ✓ |



Esquema 8.5: En azul (4), el intermediario en el cual se basaron los estudios teóricos, analizando los perfiles energéticos de las dos posibles vías, A y B.

a la fragmentación antes mencionada. En la Tabla 8.2 se resumen las observaciones recopiladas de todas las reacciones realizadas.

Es importante destacar que con los procesos de síntesis realizados con sus respectivas etapas de aislamiento y purificación, hasta este punto no se detectaron compuestos que indicasen la identidad de los posibles fragmentos formados luego de las rupturas observadas.

8.3.2. Estudios teóricos

Se llevaron a cabo estudios computacionales para comprender el origen de la selectividad de productos obtenidos en las reacciones. El estudio se realizó teniendo en cuenta que el mecanismo de formación de los *N*-óxidos de bencimidazol es conocido e implica dos primeras etapas que consisten en la ionización de la anilina con la consecuente formación de una imina, seguida de la reducción del grupo nitro a nitroso. A continuación, tiene lugar la ciclación mediante la formación de un enlace C-N entre la imina y el grupo nitroso. Un mecanismo similar a este fue reportado recientemente para la formación de benzoxazoles.¹⁷ El intermediario formado, presenta un carbono aún con hibridación sp^3 , formando parte del nuevo ciclo y además con enlaces con un hidrógeno y con el sustituyente correspondiente (estructura azul, Esquema 8.5).

Sobre esta estructura fue centrada la atención, ya que en este punto parece dirimirse si el mecanismo continúa mediante una ruptura C-H (vía A, Esquema 8.5) o bien mediante la ruptura C-C (vía B, Esquema 8.5). Entonces, la idea fue analizar