



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“DISEÑO DE NUEVOS BENCIMIDAZOLES TRIPANOMICIDAS”

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. GONZÁLEZ BECERRA NAYELI ITZEL

DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, ENERO 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“DISEÑO DE NUEVOS BENCIMIDAZOLES TRIPANOMICIDAS”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. GONZÁLEZ BECERRA NAYELI ITZEL

DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.



Ciudad de México, 2018.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Dr. Francisco Hernández Luis

Vocal: Dra. Lilián Yépez Mulia

Vocal: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Vocal: Dr. José Guadalupe López Cortés

Secretario: Dr. Fernando León Cedeño

LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

El trabajo se realizó en el laboratorio L-122, departamento de Farmacia, Conjunto E, Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y a la Facultad de Química, por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de maestría y crecer profesionalmente, así como por cada experiencia brindada.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (número de becario: **583749**) para la realización de mis estudios de maestría.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el financiamiento al proyecto con clave **251726**.

Al Dr. Rafael Castillo Bocanegra por brindarme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación, por compartir sus conocimientos y experiencias científicas durante la realización de este trabajo.

A la Dra. María Alicia Hernández Campos por todo el apoyo brindado durante mi estancia en el laboratorio de investigación.

Al personal de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI), M. en C. Rosa Isela del Villar Morales y M. en C. Nayeli López Balbiaux, por la determinación de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

A mis amigos y compañeros del laboratorio 122, por todos los momentos compartidos, simplezas y apoyo brindado durante estos años.

A mi familia y amigos por todo su apoyo brindado durante mis estudios de maestría

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	2
1.1 Tripanosomiasis.....	2
1.2 Tratamiento	2
1.3 Diseño de fármacos.....	3
1.4 Reacciones a través de Microondas	4
2. JUSTIFICACIÓN	5
3. HIPÓTESIS	6
4. OBJETIVOS	7
4.2 Objetivo General.....	7
4.3 Objetivos particulares.....	7
5. METODOLOGÍA	7
5.1 Método 1. Directo o convencional	8
5.2 Método 2. Microondas	10
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
6.1 Síntesis de las aminas C-10 y C-11.....	17
6.2 Método 1, Directo o convencional	17
6.3 Método 2. Microondas	18
7. CONCLUSIONES	27
8. BIBLIOGRAFÍA	28

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades causadas por parásitos son un grave problema de salud pública en países en vías de desarrollo y, en los últimos años, también se presenta en países desarrollados. Este tipo de enfermedades son más comunes en regiones con instalaciones sanitarias pobres, malos hábitos de higiene, climas tropicales y subtropicales además de escasos recursos económicos. Sin embargo, los países mejor posicionados económicamente no están exentos de padecerlas, esto último se ve reflejado en la presencia de enfermedades como Giardiasis, Leishmaniasis, Cisticercosis, enfermedad de Chagas entre otras, en dichos países.

Dentro de las enfermedades parasitarias más graves se encuentran las llamadas Enfermedades Tropicales Desatendidas (Neglected Tropical Diseases). Estas enfermedades no son altamente mortíferas en sus primeras etapas, pero sí causan una considerable morbilidad e incapacitación en adultos, afectando el desarrollo socio-económico de los países. Entre ellas se encuentran la enfermedad de Chagas, cuyo agente causal es el protozooario *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Para esta parasitosis, hasta la fecha no se tiene un tratamiento satisfactorio.

Debido a que el desarrollo de vacunas no ha presentado avances significativos y las estrategias de sanidad e higiene previenen únicamente la propagación del insecto vector, la quimioterapia toma importancia como medida de control y tratamiento de esta enfermedad. Por lo anterior, el desarrollo de compuestos con actividad tripanomicida adquiere importancia en la clínica de esta enfermedad parasitaria

En este trabajo se presenta el estudio realizado sobre la síntesis de benzamidas bencimidazólicas, las cuales poseen dentro de su estructura el esqueleto del bencimidazol unido mediante un enlace amida a un benceno sustituido, cuyas propiedades biológicas son importantes contra varios parásitos. Para la síntesis de los compuestos antes mencionados se aplicaron técnicas convencionales de síntesis que requieren condiciones drásticas, así como técnicas de síntesis asistida por microondas. Lo anterior con el propósito de obtener nuevos compuestos diseñados como inhibidores potenciales de *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*).

1. ANTECEDENTES

1.1 Tripanosomiasis

La enfermedad de Chagas también llamada tripanosomiasis americana es una infección potencialmente mortal causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*. Su importancia radica en su elevada prevalencia, su incurabilidad, lo costoso que resulta el tratamiento y la muerte repentina de personas aparentemente sanas. Se calcula que en el mundo hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por *Trypanosoma cruzi*. Dicha enfermedad se encuentra sobre todo en zonas endémicas de 21 países de América Latina aunque también es considerada como emergente en países no endémicos como resultado de las migraciones internacionales inversas.^{1,2}

La transmisión del parásito ocurre principalmente por el vector (80-90%) perteneciente a los triatóminos, también puede ocurrir mediante transfusión de sangre (5-20%) y de manera congénita (0.5-8%). Dicha enfermedad tiene dos fases: aguda y crónica. La primera dura dos meses después de contraer la infección, en su mayoría es asintomática, pero en raros casos puede producirse una lesión cutánea en el párpado. En la fase crónica, los parásitos permanecen ocultos, principalmente en el corazón y en el aparato digestivo. Se estima que 30% de los pacientes sufren trastornos cardíacos crónicos y un 10% alteraciones digestivas, comúnmente agrandamiento de esófago o del colon. Con el paso de los años los síntomas se agudizan y pueden causar muerte súbita por arritmias o insuficiencia cardíacas continuando con la destrucción del músculo cardíaco.^{3,4}

Los parásitos de *Trypanosoma* son microscópicos, con longitudes de 15-35mm, *T. cruzi* se clasifica como un parásito protozoario hemoflagelado, es una especie de la familia Trypanosomatidae y orden Kinetoplastida. *T. cruzi* presenta cuatro estadios morfológicos. El tripomastigote metacíclico es flagelado, alargado con un gran núcleo central, es la forma que penetra e infecta al hospedero. El tripomastigote sanguíneo es flagelado, alargado, con el cinetoplasto grande alejado de la parte anterior del núcleo, no tiene capacidad para dividirse pero sí la tiene para invadir otras células. El epimastigote es fusiforme, con un flagelo que forma una membrana ondulante, presenta división binaria longitudinal. El amastigote es de forma redondeada, carece de flagelo y por lo tanto de movimiento; tiene un gran núcleo cerca del cual se encuentra el cinetoplasto a manera de disco, tiene capacidad de replicación por división binaria simple.^{2,5}

1.2 Tratamiento

Hasta el momento no existe vacuna para la enfermedad de Chagas y los fármacos de elección utilizados son el Nifurtimox y Benznidazol lanzados a principios de la década de 1970. Dichos fármacos son costosos, tóxicos (o ambos) y con frecuencia se requieren largos periodos de tratamiento. No están

disponibles comercialmente. Por estas razones hay una imperiosa necesidad de desarrollar nuevos fármacos más seguros y evaluar la eficacia que puedan tener durante las fases aguda y crónica de la enfermedad. Aunque los fármacos de elección son efectivos si se administran poco después de la infección, no lo son en la etapa crónica, además, se han identificado cepas de parásitos resistentes a estos medicamentos. Ambos fármacos contienen un grupo nitro unido a un anillo de furano o imidazol respectivamente y en el caso particular del Benznidazol, el imidazol se encuentra unido a otro grupo aromático a través de un enlace amida (Figura 1).^{3,5.}

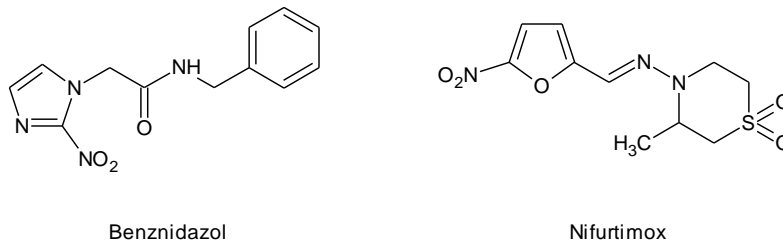


Figura 1. Fármacos de elección en la enfermedad de Chagas.

1.3Diseño de fármacos

Una de las estrategias para el diseño de nuevos fármacos es el bioisosterismo que consiste en la modificación racional de un farmacóforo por agentes que contengan grupos con propiedades fisicoquímicas semejantes, un arreglo de electrones parecidos y que además puedan conservar una actividad biológica similar.⁸ Un modelo de reemplazo bioisostérico es el Propranolol, un bloqueador adrenérgico, que se formó reemplazando el grupo 3,4-diclorofenilo en el Dicloroisoproterenol (Figura 2) un beta bloqueador adrenérgico parcial, por el grupo 1-naftilo.⁶

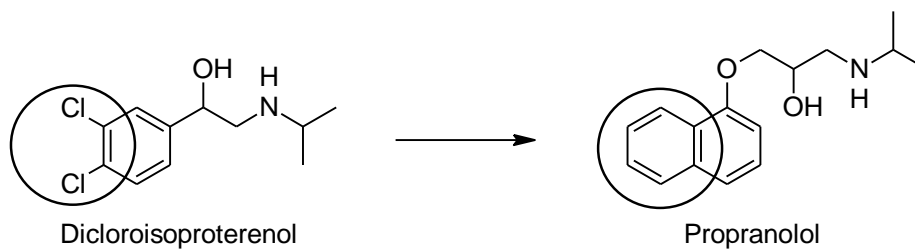


Figura 2. Sustitución isostérica de Dicloroisoproterenol a Propranolol

En uno de los trabajos de nuestro grupo de investigación se tomó en consideración la creación del propranolol para el diseño por reemplazo bioisostérico en el Triclabendazol (TCBZ), lo que llevó al 5-cloro-2-(metiltio)-6-(1-naftiloxi)-1*H*-bencimidazol (Compuesto alfa). En este compuesto, el grupo 1-naftilo reemplaza al grupo 3,4-diclorofenilo en el TCBZ. Ambos compuestos tienen actividad fasciolicida.⁷

1.4 Reacciones a través de Microondas

Las microondas son ondas electromagnéticas cuya frecuencia de onda oscila entre 3×10^9 hasta 3×10^{11} Hz. Se utilizan para transmitir información al espacio exterior, como radares, generadores y amplificadores, aunque el uso más común que conocemos es para el calentamiento de alimentos mediante la agitación de las moléculas contenidas en ellos.⁸

El uso de microondas como fuente de energía para calentar es bastante utilizado en la química, ya que muchos procesos se pueden mejorar en comparación del calentamiento convencional. Las microondas permiten condiciones de reacción a altas temperaturas en tiempos de reacción cortos y proporcionan mejores rendimientos. En otros casos, la radiación de las microondas puede producir cambios en la quimio, regio, y estereoselectividad de la reacción, dicho fenómeno no es posible explicarse por el efecto de calentamiento y algunos autores lo han denominado "efecto microondas".^{8,9}

Hay dos mecanismos asociados con el calentamiento con microondas:

A) Rotación dipolar. Cuando las moléculas polares interactúan con el campo eléctrico, las moléculas se alinean con respecto a éste. Si el campo oscila, las moléculas se alinean y se realinean con él, por lo que la energía eléctrica será absorbida por la molécula.

B) Conducción iónica. Cuando existen iones contenidos en la disolución se mueven a través del campo eléctrico creado por las microondas. El calor se genera por la fricción de los iones en desplazamiento, el cual depende del tamaño, la carga, y conductividad de los iones.

En el calentamiento convencional, se calienta primero el recipiente antes que la mezcla de reacción, la cual se calienta por conducción o convección dando lugar a una pérdida considerable de energía. En el calentamiento con microondas son las propias moléculas las que se calientan, perdiendo por disipación menos energía y calentado de una manera selectiva y homogénea.

Cuando se utilizan las microondas en un compuesto, los efectos térmicos sobre el compuesto dependen de su polaridad, es decir, si el compuesto tiene una polaridad alta, el efecto térmico se incrementa. Algunos disolventes con constante dieléctrica alta pueden alcanzar su punto de ebullición, mientras que los que tienen una constante dieléctrica baja prácticamente no se calientan.

El factor de disipación

Al elegir un disolvente se debe tomar en cuenta su capacidad para absorber energía de microondas y convertir dicha energía en calor, la cual está dada por la fórmula:

$$\tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$$

Donde δ es el factor de disipación, ϵ'' es la pérdida dieléctrica que indica la eficiencia con la que se convierte la energía electromagnética en calor y ϵ' es la constante dieléctrica de cada disolvente para polarizar las moléculas en presencia de un campo eléctrico. Cuando mayor es $\tan \delta$, mayor es el calor emitido. Los disolventes se pueden clasificar en absorción alta ($\tan \delta \geq 0.5$) media ($\tan \delta 0.1-0.5$) y baja ($\tan \delta \leq 0.1$).⁹

Tabla 1. Factor de disipación de los disolventes más comunes usados en microondas

Disolvente	$\tan \delta$	Disolvente	$\tan \delta$
Etilenglicol	1.350	N-N-dimetilformamida	0.161
Etanol	0.941	1,2-dicloroetano	0.127
Dimetilsulfoxido	0.825	Agua	0.123
2-propanol	0.799	Clorobenceno	0.101
Ácido fórmico	0.772	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

2. JUSTIFICACIÓN

Dadas las deficiencias en las opciones de tratamiento actuales para la tripanosomiasis existe la necesidad de continuar la investigación con el fin de descubrir nuevos fármacos. Actualmente se llevan a cabo diversas estrategias para identificar nuevas opciones. El mayor obstáculo es la falta de incentivos financieros para que las compañías farmacéuticas desarrollen nuevos tratamientos.

Durante el desarrollo del proyecto CONACyT 80093 en nuestro grupo de investigación se sintetizaron y evaluaron bencimidazoles híbridos entre un 2-aminobencimidazol y un 2-metilbencimidazol, unidos por un enlace amida. Los compuestos mostraron una interesante actividad *in vitro* contra dos cepas de *T. cruzi* (INC5 y NINOA). Se encontró que contra el tripomastigote de la cepa INC5, todos los compuestos fueron más activos que el fármaco de referencia Nifurtimox (Nfx), destacando el compuesto **B4** como el más activo en ambas cepas y el menos tóxico. Adicionalmente, también se evaluó la actividad inhibitoria de los compuestos con la enzima triosafosfato isomerasa de *T. cruzi* (TcTIM) y de *T. brucei* (TbTIM), **B4** resultó ser el más potente de la serie ya que mostró 71% y 84% de inhibición de la TcTIM y TbTIM, respectivamente a 100 μ M.

También se evaluaron los precursores sintéticos de **B4** (el ácido carboxílico correspondiente y la amina), no encontrando actividad inhibitoria para el ácido, pero sí para la amina 6-cloro-5-(1,2-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-amina (Am-B4), precursor común para toda la serie, la cual tuvo 40% de reducción de la actividad de la TcTIM a 200 μ M (figura 3). Por lo que se sugiere que esta parte de la estructura es muy importante para la actividad inhibitoria de la enzima TcTIM.¹⁰

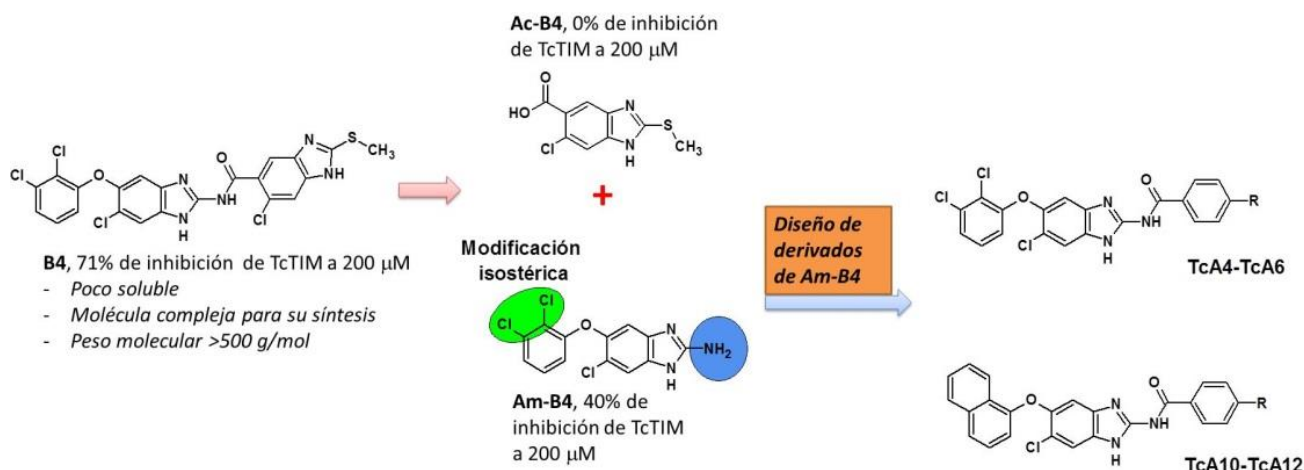


Figura 3. Diseño de benzamidas a partir del compuesto B4.

Por otro lado, dentro de nuestro grupo de investigación el bioisosterismo ha tenido un impacto importante en estudios contra *Fasciola Hepatica* en la sustitución del grupo 2,3-diclorofenilo por el 1-naftilo en el compuesto alfa que resulto ser un potente fasciolicida.

En el presente trabajo se plantea la síntesis de seis nuevos derivados del bencimidazol, diseñados a partir del fragmento **Am-B4** del compuesto **B4**, funcionalizando el grupo amino del mismo, en forma de carboxamida aromática. Adicionalmente se agregó un sustituyente en la posición 4 del fenilo de la carboxamida con grupos electrodonadores o electroattractores, lo que dará más información sobre los requerimientos estructurales que deben de tener los bencimidazoles para presentar actividad contra *T. cruzi*, así como para inhibir la actividad enzimática de la TcTIM.

3. HIPÓTESIS

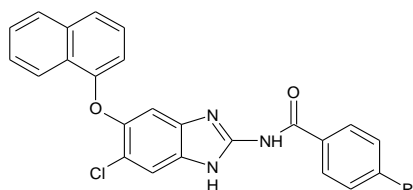
Se espera que la serie de benzamidas propuesta, las cuales tienen en su estructura la fracción 2-aminobencimidazólica del compuesto B4, conserven o mejoren la actividad contra *T. cruzi*, así como la inhibición de la enzima TcTIM.

De los métodos existentes de síntesis se espera que la asistida por microondas sea la mejor manera para la preparación de las benzamidas y que además pueda ser extrapolable a otras moléculas análogas.

4. OBJETIVOS

4.2 Objetivo General

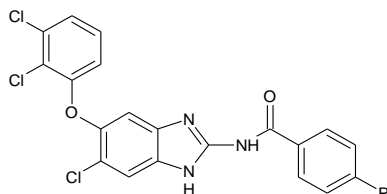
Diseñar un método general y eficiente para la síntesis de las benzamidas **C-12-C-17** mediante una síntesis convencional y una síntesis asistida con microondas, el cual pueda ser aplicado para varias benzamidas similares.



C-12, R= -H

C-13, R= -NO₂

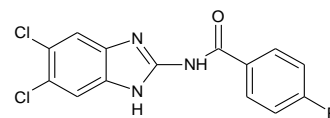
C-14, R= -OCH₃



C-15, R= -H

C-16, R= -NO₂

C-17, R= -OCH₃



C-18, R= -H

C-19, R= -NO₂

C-20, R= -OCH₃

4.3 Objetivos particulares

Sintetizar y purificar las benzamidas **C-12** a **C-20** así como determinar sus respectivas constantes físicas y caracterización mediante técnicas espectroscópicas.

Comparar las metodologías de calefacción convencional frente a la calefacción asistida por microondas para la síntesis de los compuestos finales.

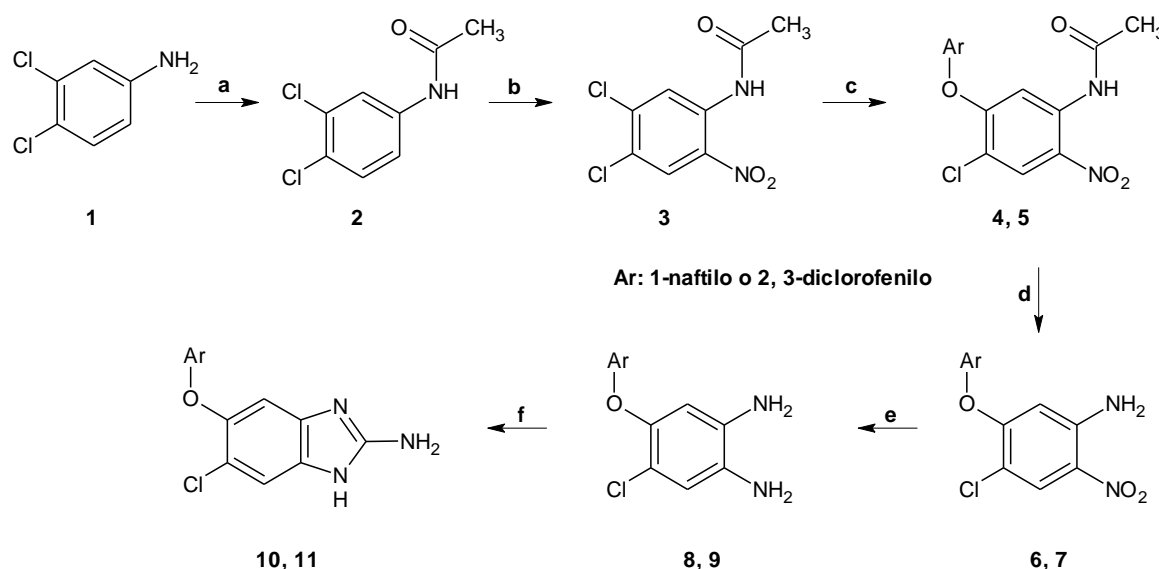
Una vez sintetizadas las nuevas benzamidas, éstas serán sometidas a pruebas de actividad tripanocida, así como también se les determinará su capacidad inhibitoria de la TcTIM.

5. METODOLOGÍA

El trabajo realizado se llevo a cabo en el laboratorio L-122, departamento de Farmacia de la Facultad de Química, UNAM; bajo la asesoría del Dr. Rafael Castillo Bocanegra y la Dra. María Alicia Hernández Campos.

En la síntesis de los compuestos **C-12-C-17** se propusieron dos metodologías diferentes: la primera fue un método nombrado como "directo" ya que la síntesis se realizó bajo calentamiento convencional. La segunda mediante el uso de calefacción por microondas. Para ello se emplearon dos precursores en común: la 6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-benzimidazol-2-amina (**C-10**) y la 6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-benzimidazol-2-amina (**C-11**).

Para la síntesis de los compuestos **C-10** y **C-11** se siguió la ruta de síntesis que se muestra en el esquema 1.^{10,11} Se partió de la 3,4-dicloroanilina **1** comercial, que se hizo reaccionar con anhídrido acético para generar la *N*-(3,4-diclorofenil)acetamida **2**. El compuesto **2** se nitró, con una mezcla sulfonítrica, para obtener la *N*-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)acetamida **3**. La nitroacetamida **3** se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica aromática en DMF con 1-naftol o 2,3-diclorofenol, según fuera el caso, en medio alcalino para obtener los compuestos **4** y **5**. Estos compuestos ya puros, se sometieron, por separado, a una hidrólisis alcalina en metanol, obteniendo las *ortho*-nitroanilinas correspondientes **6** y **7**. Enseguida se procedió a la reducción del grupo nitro; dicha reacción se realizó tanto de forma química como catalítica. En la reducción química se usó SnCl₂·2H₂O en etanol bajo calentamiento a reflujo durante 4 h mientras que en la reducción catalítica se usó Ni-Raney en metanol empleando un reactor de hidrogenación. Una vez obtenidas las diaminas **8** y **9**, se llevaron a la siguiente reacción de inmediato. La ciclocondensación se realizó con bromuro de cianógeno en metanol obteniendo los compuestos: 6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-amina (**C-10**) y 6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-amina (**C-11**).



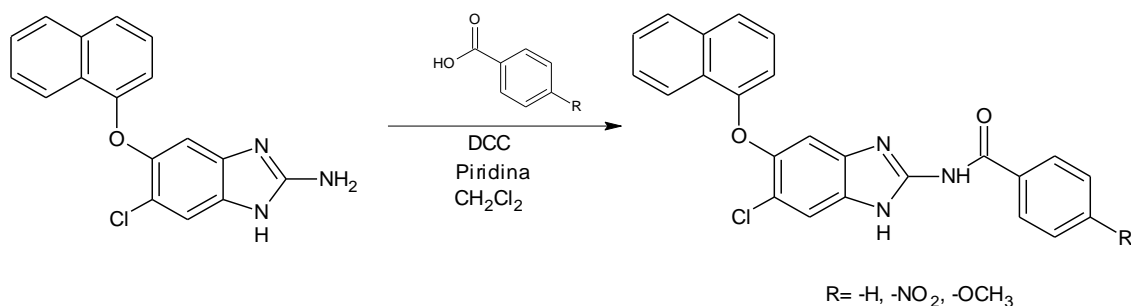
Esquema 1. Síntesis de los intermediarios C-10 y C11. a) Ac₂O; b) HNO₃, H₂SO₄; c) 1-naftol o 2, 3-diclorofenol, K₂CO₃, DMF; d) KOH, MeOH; e) H₂, Ni-Raney, MeOH o SnCl₂-H₂O, EtOH; f) BrCN, MeOH.

A partir de los compuestos **C-10** y **C-11** se emplearon dos metodologías de síntesis para la obtención de las benzamidas finales descritas a continuación.

5.1 Método 1. Directo o convencional

El compuesto 6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-amina **C-10** se empleó para la obtención de las benzamidas mediante una reacción de sustitución nucleofílica con ácidos benzoicos 4-sustituidos o con cloruros de benzoilo 4-sustituidos.

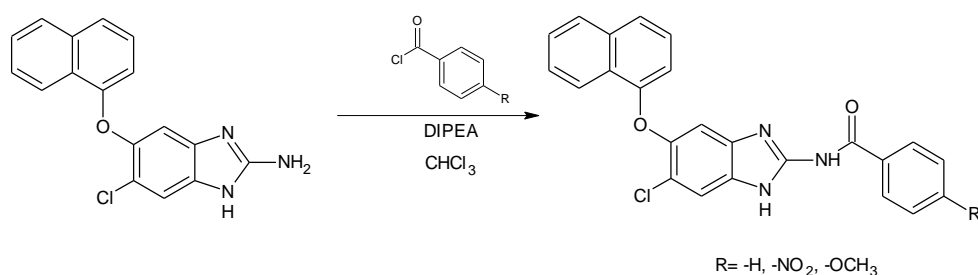
Reacciones a partir de los ácidos benzoicos 4-sustituídos



Esquema 2. Síntesis de *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]benzamidias.

En un matraz se colocó el ácido benzoico 4- sustituido, en diclorometano (CH₂Cl₂), se adiciono *N, N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC), en un baño de hielo a 0 °C. La mezcla se dejo agitar durante una hora. Posteriormente, se añadió el compuesto **C-10** disuelto en diclorometano y se agregó piridina como catalizador. Durante la reacción precipitó un compuesto secundario, la diciclohexilurea (DHU). La mezcla se filtró al vacío y el disolvente se removió por evaporación a presión reducida (rotavapor). El residuo se lavó con acetato de etilo en el cual precipitaron los residuos de DHU, que se separaron por filtración al vacío. El acetato de etilo se lavó con una solución de carbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente, se obtuvieron los productos de las reacciones. Se intento separar los productos obtenidos a través de cromatografía por columna sin resultados satisfactorios.

Reacciones a partir de los cloruros de benzoilo 4 sustituídos



Esquema 3. Síntesis de *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]benzamidias.

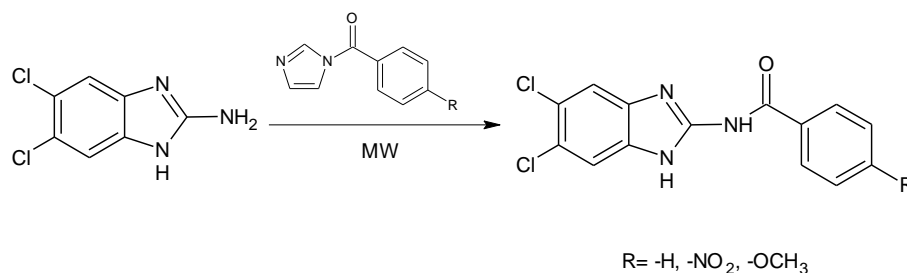
En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **C-10** en cloroformo (CHCl₃). Luego se añadió la *N, N'*-Diisopropiletilamina (DIPEA). La mezcla de reacción se dejo agitar unos minutos y posteriormente se adicionó el cloruro de benzoilo 4 sustituido, previamente disuelto en cloroformo. Se dejó reaccionar durante aproximadamente 16 horas bajo atmosfera de nitrógeno. El disolvente fue removido por evaporación a presión reducida (rotavapor). Se intento purificar por cromatografía en columna.

5.2 Método 2. Microondas

Con el fin de tener una metodología general en la síntesis de benzamidas, y que el estudio fuera más completo empleando calefacción por microondas (MW), se propuso realizar los experimentos con un “compuesto modelo” que cumpliera con características similares a los compuestos de interés y que las condiciones pudieran ser extrapoladas, se escogió la 5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-amina, **CM**.

Las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de microondas para síntesis Synthos 3000 Anton Parr, empleando un rotor 64MG5. Debido a que el rotor tiene capacidad para 64 viales, es necesario llenar por lo menos 16 posiciones, ya que tienen como función mantener una temperatura uniforme. Se realizaron diferentes pruebas con el compuesto modelo y posteriormente se extrapolaron al compuesto de interés. El avance de todas las reacciones se controló mediante la técnica de cromatografía en placa fina (ccf), usando un sistema de elución CHCl₃: Acetona (80:20).

Reacciones a partir de los ácidos benzoicos 4-sustituídos



Esquema 4. Síntesis de *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)benzamidas.

Para realizar el acoplamiento con los ácidos benzoicos 4 sustituidos, se colocó en un vial la cantidad del ácido correspondiente y de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) con 1 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF) bajo atmosfera de N₂. La mezcla se dejó durante aproximadamente 1 hora hasta que todo el ácido se consumió, dicha reacción se realizó fuera del reactor de microondas. Posteriormente se agregó el compuesto modelo **CM** más 1 mL de DMF en el vial. Entonces el vial se selló con un tapón especial, se limpió y se colocó en el rotor adaptado al microondas, iniciando así la reacción con las condiciones establecidas en cada una de las tablas siguientes. Posteriormente el contenido se vertió en agua, formando así un precipitado que se separó por filtración al vacío. La benzamida obtenida fue purificada por cromatografía en columna.

Tabla 1. Condiciones de reacción en MW con ácido benzoico

	CM (mg) (1 mol)	DMF (mL)	Potencia (watts)	Rampa (min)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Enfriamiento (min)	CDI (mg) (1.3 mol)	Acido (mg) (1 mol)	Rendimiento %
1	202.04	2	150	2	20	100	5	210	122.12	46

2	202.04	2	100	3	20	100	5	210	122.12	38
3	202.04	2	100	3	15	120	5	210	122.12	38
4	202.04	2	100	3	30	120	5	210	122.12	52
5	202.04	2	100	3	20	130	5	210	122.12	35
6	202.04	2	110	3	20	130	5	210	122.12	60
7	202.04	2	120	3	20	130	5	210	122.12	39

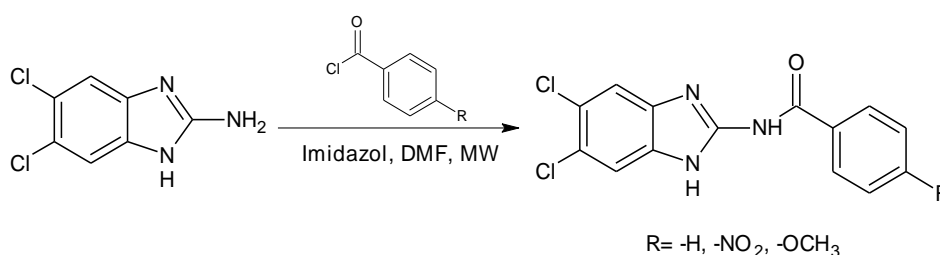
Tabla 2. Condiciones de reacción con ácido 4-Nitrobenzoico

	CM (mg) (1 mol)	DMF (mL)	Potencia (watts)	Rampa (min)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Enfriamiento (min)	CDI (mg) (1.3 mol)	Acido (mg) (1 mol)	Rendimiento %
8	202.04	2	100	3	20	130	5	210	167.12	39
9	202.04	2	100	3	20	150	5	210	167.12	40
10	202.04	2	100	3	20	140	5	210	167.12	64

Tabla 3. Condiciones de reacción con ácido 4-metoxibenzoico

	CM (mg) (1 mol)	DMF (mL)	Potencia (watts)	Rampa (min)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Enfriamiento (min)	CDI (mg) (1.3 mol)	Acido (mg) (1 mol)	Rendimiento %
11	202.04	2	120	3	20	130	5	210	152.15	44
12	202.04	2	120	3	20	140	5	210	152.15	62
13	202.04	2	110	3	20	140	5	210	152.15	45
14	202.04	2	100	3	20	140	5	210	152.15	48

Reacción a partir del cloruro de 4-metoxi benzoilo



Esquema 5. Síntesis de *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)benzamida.

En un vial se colocaron 0.03 mL de cloruro de 4-metoxibenzoilo y 34 mg de imidazol en 0.5 mL de DMF, bajo atmosfera de nitrógeno. Se dejó en agitación afuera del reactor aproximadamente 15 horas a 40 °C. Completada la reacción de sustitución se agregaron 50 mg del compuesto modelo CM más 0.5 mL de DMF. El vial se introdujo en el reactor de microondas con las condiciones presentadas en la tabla 4.

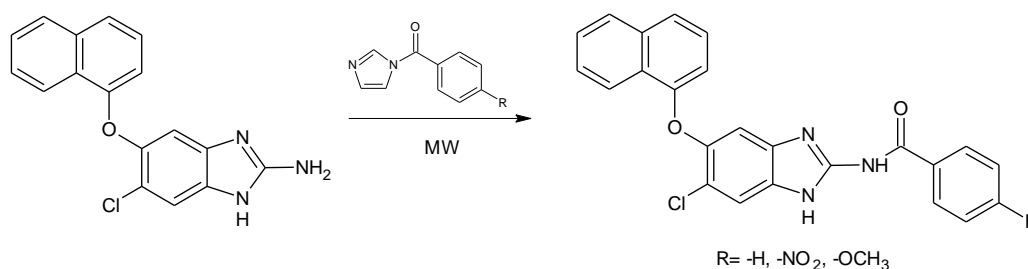
Posteriormente el contenido se vertió en agua formando un precipitado que se separó por filtración al vacío. Se intentó purificar por cromatografía en columna.

Tabla 4. Condiciones de reacción con cloruro de 4-metoxibenzoilo

	CM (mg) (0.25 mmol)	DMF (mL)	Potencia (watts)	Rampa (min)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Enfriamiento (min)	Imidazol (mg) (0.5 mmol)	Cloruro (mL) (0.25 mmol)	Rendimiento %
1	50	1	100	3	20	120	5	34	0.03	34
2	50	1	120	3	20	120	5	34	0.03	48
3	50	1	120	3	20	130	5	34	0.03	53

Para extrapolar la reacción de formación de benzamidas asistida por calefacción en microondas, al compuesto 6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1H-benzimidazol-2-amina **C-10** se emplearon las condiciones que mejor se ajustaron al compuesto modelo CM. Mostrando las condiciones en las tablas siguientes.

Preparación de las benzamidas C-12-C-14.



Esquema 6. Síntesis de *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-benzimidazol-2-il]benzamidas

Tabla 5. Condiciones de reacción con ácido benzoico

	C-10 (mg) (1 mol)	DMF (mL)	Potencia (watts)	Rampa (min)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Enfriamiento (min)	CDI (mg) (1.3 mol)	Acido (mg) (1 mol)	Rendimiento %
1	309	2	100	3	20	130	5	210.79	122.12	74
2	309	2	120	3	20	130	5	210.79	122.12	60

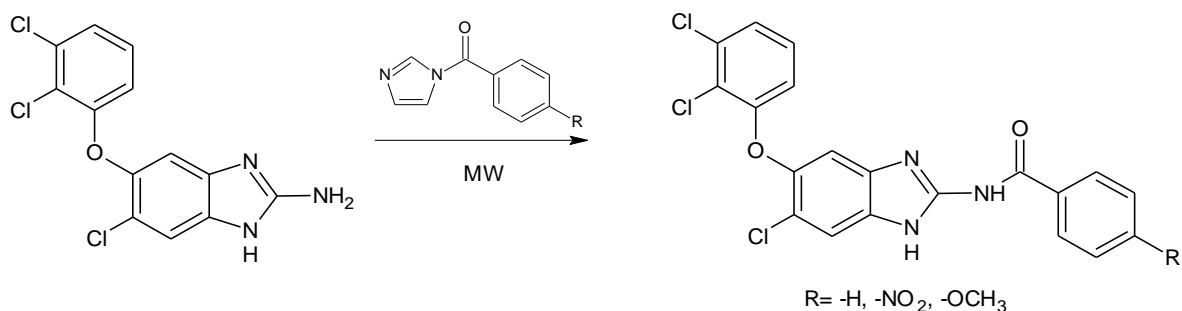
Tabla 6. Condiciones de reacción con ácido 4-nitrobenzoico

	C-10 (mg) (1 mol)	DMF (mL)	Potencia (watts)	Rampa (min)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Enfriamiento (min)	CDI (mg) (1.3 mol)	Acido (mg) (1 mol)	Rendimiento %
3	309	2	100	3	20	140	5	210	167.12	68

Tabla 7. Condiciones de reacción con ácido 4-metoxibenzoico

	C-10 (mg) (1 mol)	DMF (mL)	Potencia (watts)	Rampa (min)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Enfriamiento (min)	CDI (mg) (1.3 mol)	Acido (mg) (1 mol)	Rendimiento %
4	309	2	100	3	20	140	5	210	152.15	85

Preparación de las benzamidas C-15-C-17



Esquema 7. N-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxy)-1H-benzimidazol-2-il]benzamidas.

Las condiciones encontradas para el compuesto modelo CM, se extrapolaron al compuesto 6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxy)-1H-benzimidazol-2-amina **C-11**, mostradas en las tablas siguientes.

Tabla 8. Condiciones de reacción el ácido benzoico

	C-11 (mg) (1 mol)	DMF (mL)	Potencia (watts)	Rampa (min)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Enfriamiento (min)	CDI (mg) (1 mol)	Acido (mg) (1 mol)	Rendimiento %
1	328	2	100	3	20	130	5	210	122.12	91
2	328	2	120	3	20	130	5	210	122.12	87

Tabla 9. Condiciones de reacción con el ácido 4-nitrobenzoico

	C-11 (mg) (1 mol)	DMF (mL)	Potencia (watts)	Rampa (min)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Enfriamiento (min)	CDI (mg) (1 mol)	Acido (mg) (1 mol)	Rendimiento %
3	328	2	100	3	20	140	5	210	167.12	84
4	328	2	120	3	20	140	5	210	167.12	70

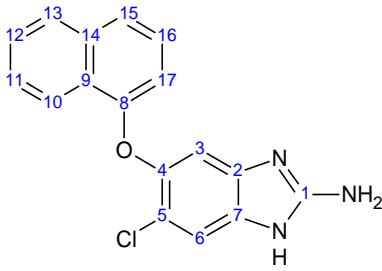
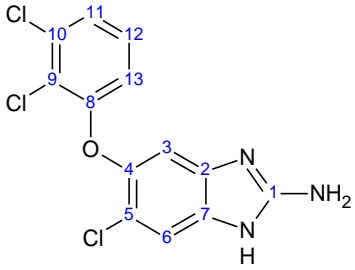
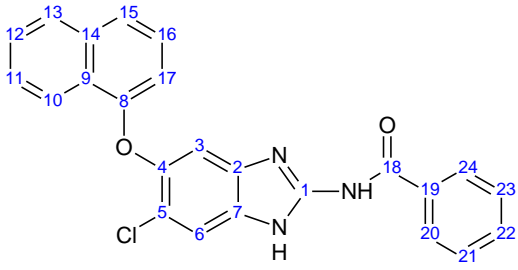
Tabla 10. Condiciones de reacción con el ácido 4-metoxibenzoico

	C-11 (mg)	DMF (mL)	Potencia (watts)	Rampa (min)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Enfriamiento (min)	CDI (mg)	Acido (mg)	Rendimiento %
5	328	2	100	3	20	140	5	210	152.15	80

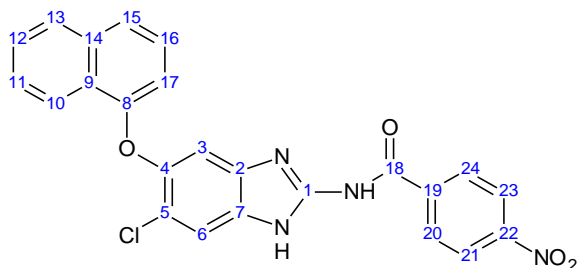
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 11 se muestran los rendimientos y las características fisicoquímicas más importantes de los compuestos intermediarios y finales. En estos últimos también se muestran las constantes espectroscópicas de RMN ¹H y RMN ¹³C, así como las asignaciones a cada compuesto.

Tabla 11. Características físicas y espectroscópicas

<p>6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina C-10</p>  <p>PM 309.74 g/mol</p>	<p>Pf: 124.7-132.4 °C Rf: 0.55 Sistema CHCl₃:MeOH (80:20) Rendimiento: 77%</p> <p>RMN ¹H (TMS, CDCl₃, 400 MHz) ppm: 6.51 (2H, d, J=7.6 Hz, H-17, NH, int. con D₂O), 6.83 (1H, s, H-3), 7.13 (1H, t, H-16), 7.18 (1H, s, H-6), 7.40-7.47 (3H, m, H-15, H-11, H-12), 7.77 (1H, dd, J₁=7.2 Hz, J₂=1.6 Hz, H-13), 8.30 (1H, dd, J₁=7.6 Hz, J₂=1.6 Hz, H-10).</p> <p>RMN ¹³C (TMS, CDCl₃, 100MHz) ppm: 105.97, 109.88, 113.63, 119.36, 122.10, 122.46, 125.70, 125.78, 125.98, 126.79, 127.76, 134.58, 134.84, 136.52, 146.53, 154.10, 155.45.</p>
<p>6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina C-11</p>  <p>PM 328.58 g/mol</p>	<p>Pf: 185.2-187.4 °C Rf: 0.47 Sistema CHCl₃:MeOH (80:20) Rendimiento: 78%</p> <p>RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm: 6.47 (2H, s, NH₂, int. con D₂O), 6.58 (1H, dd, J₁=8.3 Hz, J₂=1.4 Hz, H-13), 6.97 (1H, s, H-3), 7.22 (1H, dd, J₁=8.2 Hz, J₂=8.2 Hz, H-12), 7.25 (1H, s, H-6), 7.30 (1H, dd, J₁=8.1 Hz, J₂=1.4 Hz, H-11).</p>
<p><i>N</i>-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il]benzamida C-12</p>  <p>PM 413.85 g/mol</p>	<p>Pf: 257.5-259.5 °C Rf: 0.68 Sistema CHCl₃:Acetona (80:20) Rendimiento: 74%</p> <p>RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) ppm: 6.66 (1H, d, J=7.6 Hz, H-17), 7.32 (1H, s, H-3), 7.39 (1H, t, H-16), 7.53-7.66 (6H, m, H-11, H-12, H-15, H-21, H-22, H-23), 7.73 (1H, s, H-6), 7.98 (1H, dd, J₁=5 Hz, J₂=1.6 Hz, H-13), 8.12 (2H, d, J=7.2 Hz, H-20, H-24), 8.28 (1H, dd, J₁=5.2 Hz, H-10), 12.37 (2H, s, NH-C₁-NH, int. con D₂O).</p> <p>RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm: 109.79 (C-17), 118.57 (C-2), 121.38 (C-10), 122.35 (C-7), 124.88 (C-5), 126.05 (C-9), 126.14 (C-16), 126.85 (C-14), 127.77 (C-13), 128.26 (C-21, C-23), 128.51 (C-20, C-24), 132.60, 132.88, 134.45 (C-19), 145.81 (C-4), 148.95 (C-1), 153.51 (C-8), 166.70 (C-18).</p>

N-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]-4-nitrobenzamida **C-13**



PM 458.85 g/mol

Pf: 267.6-269.5 °C

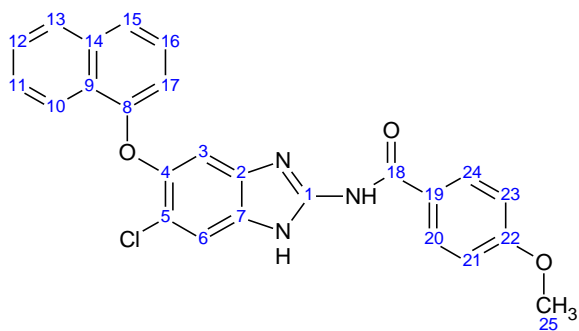
Rf: 0.62 **Sistema** CHCl₃:Acetona (80:20)

Rendimiento: 68%

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm: 6.71 (1H, d, J=7.6 Hz, H-17), 7.27 (1H, s, H-3), 7.41 (1H, t, H-16), 7.59-7.62 (2H, m, H-11, H-12), 7.67 (1H, d, J=8.4 Hz, H-15), 7.71 (1H, s, H-6), 7.99 (1H, dd, J₁=5.6 Hz, J₂=1.6 Hz, H-13), 8.24 (1H, dd, J₁=4.8 Hz, J₂=4 Hz, H-10), 8.34 (4H, d, J=2.8 Hz, H-20, H-21, H-23, H-24) 12.61 (2H, s, NH-C₁-NH, int. con D₂O).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm: 106.60 (C-3), 110.51 (C-17), 115.08 (C-6), 119.35 (C-2, C-7), 121.56 (C-10), 122.98 (C-15), 123.78 (C-21, C-23), 125.16 (C-9), 126.33 (C-14), 126.56 (C-16), 127.23 (C-11, C-12), 128.12 (C-13), 130.05 (C-20, C-24), 134.74 (C-4), 146.78 (C-1), 149.66 (C-8), 153.44 (C-22), 167.11 (C-18).

N-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]-4-metoxibenzamida **C-14**



PM 443.88 g/mol

Pf: 286.0-288.1 °C

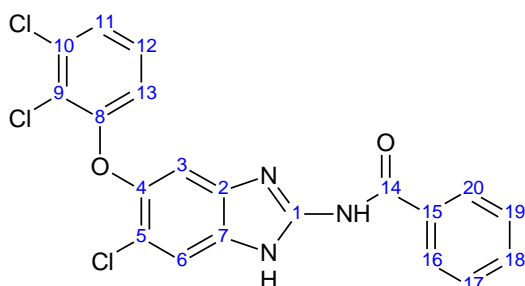
Rf: 0. **Sistema** CHCl₃:Acetona (80:20)

Rendimiento: 85%

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm: 3.85 (3H, s, H-25), 6.66 (1H, d, J=7.6 Hz, H-17), 7.08 (2H, d, J=9 Hz, H-21, H-23), 7.31 (1H, s, H-3), 7.39 (1H, t, H-16), 7.59-7.62 (2H, m, H-11, H-12), 7.65 (1H, d, J=8 Hz, H-15), 7.71 (1H, s, H-6), 7.98 (1H, dd, J₁=4.8 Hz, J₂=4 Hz, H-13), 8.13 (2H, d, J=8.8 Hz, H-20, H-24), 8.29 (1H, dd, J₁=4.8 Hz, J₂=4 Hz, H-10), 12.29 (2H, s, NH- C₁-NH, int. con D₂O).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm: 55.53 (C-25), 109.70 (C-17), 113.85 (C-21, C-23), 118.45 (C-5), 121.39 (C-10), 122.30 (C-15), 124.87 (C-9), 126.05 (C-14), 126.12 (C-16), 126.85 (C-11, C-12), 127.77 (C-13), 130.36 (C-20, C-24), 134.45 (C-7), 145.67 (C-4), 149.05 (C-1), 153.57 (C-8), 162.74 (C-19), 165.81 (C-18).

N-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]benzamida **C-15**



PM 432.68 g/mol

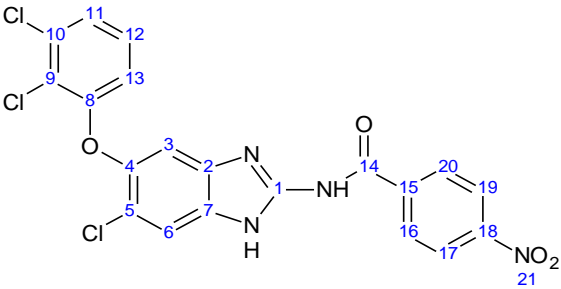
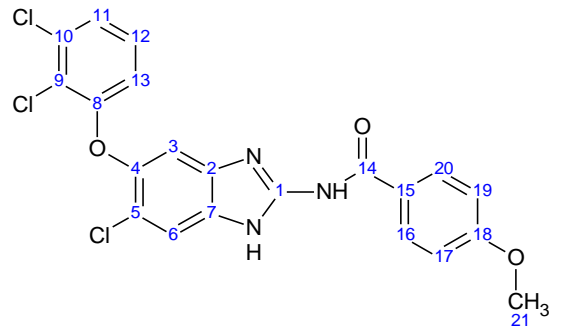
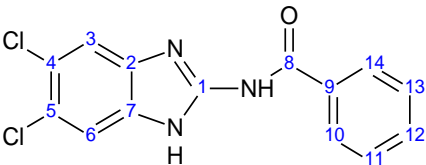
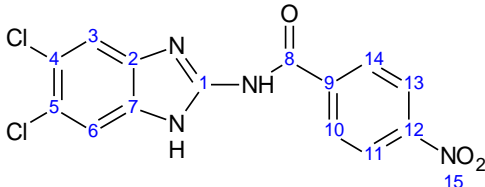
Pf: 272.0-273.4 °C

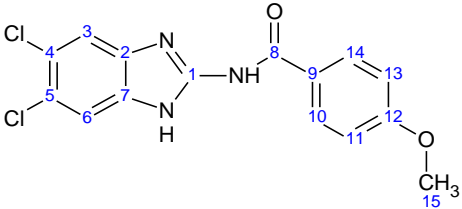
Rf: 0.66 **Sistema** CHCl₃:Acetona (80:20)

Rendimiento: 90%

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm: 6.69 (1H, dd, J₁=8.4 Hz, J₂=1.6 Hz, H-13), 7.28 (1H, t, H-12), 7.35 (1H, s, H-3), 7.38 (1H, dd, J₁=8.2 Hz, J₂=1.6 Hz, H-11), 7.56 (2H, t, H-17, H-19), 7.65 (1H, t, H-18), 7.71 (1H, s, H-6), 8.12 (2H, dd, J₁=8.4 Hz, J₂=0.8 Hz, H-16, H-20), 12.40 (2H, s, NH- C₁-NH, int. con D₂O).

RMN ¹³C DMSO-d₆, 100MHz) ppm: 115.25 (C-13), 118.25 (C-5), 120.93 (C-2, C-7), 124.31 (C-11), 128.28 (C-17, C-19), 128.58 (C-16, C-20), 128.78 (C-12), 132.67 (C-18), 132.77 (C-9), 132.86 (C-10), 144.63 (C-4), 149.09 (C-1), 154.76 (C-8), 166.64 (C-14).

<p><i>N</i>-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il]-4-nitrobenzamida C-16</p>  <p>PM 477.68 g/mol</p>	<p>Pf: 259.2-261.8 °C Rf: 0.58 Sistema CHCl₃:Acetona (80:20) Rendimiento: 84%</p> <p>RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm: 6.74 (1H, dd, J₁=8 Hz, J₂= 1.2 Hz, H-13), 7.29 (1H, t, H-12), 7.32 (1H, s, H-3), 7.39 (1H, dd, J₁=8 Hz, J₂= 1.2 Hz, H-11), 7.69 (1H, s, H-6), 8.34 (4H, d, J= 4.4Hz, H-16, H-17, H-19, H-20), 12.62 (2H, s, NH-C₁-NH, int. con D₂O).</p> <p>RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm: 106.74 (C-3), 114.93 (C-6), 115.58 (C-13), 118.68 (C-5), 121.16 (C-2, C-7), 123.56 (C-17, C-19), 124.56 (C-11), 128.84 (C-12), 129.85 (C-16, C-20), 132.92 (C-10), 139.97 (C-15), 145.16 (C-4), 149.47 (C-1), 150.21 (C-18), 154.52 (C-8), 167.02 (C-14).</p>
<p><i>N</i>-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il]-4-metoxibenzamida C-17</p>  <p>PM 462.71 g/mol</p>	<p>Pf: 262.3-263.7 °C Rf: 0.61 Sistema CHCl₃:Acetona (80:20) Rendimiento: 80%</p> <p>RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm: 3.85 (3H, s, H-21), 6.69 (1H, d, J= 8.4 Hz, H-13), 7.08 (2H, d, J= 8.8 Hz, H-17, H-19), 7.27 (1H, t, H-12), 7.34 (1H, s, H-3), 7.37 (1H, dd, J₁=8 Hz, J₂= 1.2 Hz, H-11), 7.69 (1H, s, H-6), 8.13 (2H, d, J= 8.8 Hz, H-16, H-20), 12.25(2H, d, NH-C₁-NH, int. con D₂O).</p> <p>RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm: 55.54 (C-25), 113.86 (C-17, C-19), 115.17 (C-13), 118.10 (C-5), 120.88 (C-2), 124.24 (C-7), 124.65 (C-11), 128.76 (C-12), 130.37 (C-16, C-20), 132.84 (C-10), 144.50 (C-4), 149.23 (C-1), 154.80 (C-8), 162.78 (C-18), 165.75 (C-14).</p>
<p><i>N</i>-(5,6-dicloro-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)benzamida C-18</p>  <p>PM 306.14 g/mol</p>	<p>Pf: 333.6-336.0 °C Rf: 0.55 Sistema CHCl₃:Acetona (80:20) Rendimiento: 60%</p> <p>RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm: 7.55 (2H, t, H-11, H-13), 7.65 (1H, t, H-12), 7.69 (2H, s, H-3, H-6), 8.11 (2H, dd, J₁=7.2 Hz, J₂=1.2 Hz, H-10, H-14), 12.40 (2H, s, NH-C₁-NH, int. con D₂O).</p> <p>RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm: 123.41 (C-5, C-4), 128.30 (C-10, C-14), 128.61 (C-11, C-13), 132.73 (C-12), 149.24 (C-1), 166.68 (C-8).</p>
<p><i>N</i>-(5,6-dicloro-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)-4-nitrobenzamida C-19</p>  <p>PM 351.14 g/mol</p>	<p>Pf: 337.8-339.5 °C Rf: 0.55 Sistema CHCl₃:Acetona (80:20) Rendimiento: 64%</p> <p>RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm: 7.68 (2H, s, H-3, H-6), 8.33 (4H, dd, J₁=8.8 Hz, H-10, H-11, H-13, H-14), 12.65 (2H, s, NH-C₁-NH, int. con D₂O).</p> <p>RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100MHz) ppm: 114.86 (C-3, C-6), 123.55 (C-10, C-14), 123.90 (C-4, C-5), 129.84 (C-11, C-13), 134.08 (C-2, C-7), 139.58 (C-9), 149.52 (C-1), 150.02 (C-12), 166.70 (C-8).</p>

<p><i>N</i>-(5,6-dicloro-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)-4-metoxibenzamida C-20</p>  <p>PM 336.17 g/mol</p>	<p>Pf: 286.4-287.6 °C Rf: 0.62 Sistema CHCl₃:Acetona (80:20)</p> <p>Rendimiento: 62%</p> <p>RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm: 3.85 (3H, s, H-15), 7.08 (2H, d, J= 8.8 Hz, H-11, H-13), 7.68 (2H, s, H-3, H-6), 8.12 (2H, d, J= 8.8 Hz, H-10, H-14), 12.52 (2H, s, NH-C-NH, int. con D₂O).</p> <p>RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm: 55.49 (C-15), 113.83 (C-11, C-13), 121.14 (C-2), 123.20 (C-10), 124.57 (C-4), 130.34 (C-10, C-14), 149.37 (C-1), 162.78 (C-12), 165.78 (C-8).</p>
--	--

Nota. La numeración está asignada arbitrariamente y no corresponde a la relacionada con la nomenclatura.

6.1 Síntesis de las aminas C-10 y C-11

En la obtención de las aminas **C-10** y **C-11**, precursores de las benzamidas finales, se siguió la ruta de síntesis ya establecida por nuestro grupo de investigación. Durante la ruta de síntesis no se encontraron inconvenientes más allá de los ya reportados. La obtención de los compuestos **2** a **7** fue confirmada mediante la comparación con los compuestos de referencia en cromatografía en capa fina (ccf) y punto de fusión.

Se realizaron dos estrategias para la reducción del grupo nitro en los compuestos **6** y **7**, en ambas se obtienen las diaminas **8** y **9**. En la reducción catalítica la transformación es más rápida y más limpia, mientras que en la reducción química se usa un exceso de SnCl₂-H₂O por que se hidrata fácilmente y el procedimiento para la obtención de la diamina es largo y laborioso.

En la ciclocondensación con bromuro de cianógeno, la reacción procede de manera satisfactoria pero la purificación es un paso difícil que involucra el uso repetido de carbón activado, lo cual provoca rendimientos moderados en la obtención de las aminas **C-10** y **C-11**.

Ambos compuestos se caracterizaron por Resonancia Magnética Nuclear (RMN). En RMN ¹H, se observa una señal en 6.51 ppm y en 6.46 ppm para C-10 y C-11 respectivamente. Dichas señales se asignan a los hidrógenos de la amina, señales que desaparecen con intercambio D₂O. En el primer caso la señal de este hidrógeno se encuentra traslapada por la señal de otro hidrógeno que pertenece al sistema naftilo. Las señales de los demás hidrógenos aromáticos corresponden con las esperadas.

6.2 Método 1, Directo o convencional

Para la obtención de la *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]benzamida **C-12**, se activo el ácido benzoico 4 sustituido con diciclohexilcarbodiimida (DCC), con el fin de tener un mejor grupo saliente en la formación del enlace amida. Durante el avance de la reacción se formó el producto secundario diclohexilurea (DHU), el cual fue fácil de aislar del compuesto de interés por filtración al vacío.

A través de cromatografía en placa fina (ccf), se observó la formación de dos compuestos principales con una diferencia en R_f muy pequeña y en proporciones 1:1, por lo que es posible que la sustitución se llevara a cabo en la posición 1 y 2 del bencimidazol, los cuales presentan un hidrógeno posible de ser sustituido. Se intentó aislar ambos productos a través de cromatografía en columna, lo cual se complicó debido a la baja solubilidad de los compuestos en varios disolventes y a la baja diferencia en el R_f , lo que provocó rendimientos bajos alrededor del 30%.

En un caso alternativo se utilizó otro método a partir de los cloruros del ácido 4- sustituidos, en este caso se usó la DIPEA, como una base que puede desprotonar a la amina, la cual posteriormente lleva a cabo una sustitución con el cloruro para la formación de las benzamidas. Sin embargo la DIPEA también puede quitar el protón de la posición 1 del bencimidazol, por esta razón se observó la formación de dos productos principales, de la misma manera se intentó purificar a través de cromatografía en columna con rendimientos malos alrededor del 20%. En algunos casos fue imposible aislar los productos antes mencionados.

6.3 Método 2. Microondas

En la síntesis de las diferentes benzamidas sintetizadas por el método directo se presentaron inconvenientes en cuanto a la regioselectividad en la formación de la amida, llevándose a cabo la sustitución en ambas posiciones, 1 y 2 del anillo de bencimidazol, lo cual afecta el rendimiento así como lo complicado de su purificación. Por lo que fue necesario emplear un método eficaz y rápido para la obtención y formación de benzamidas en posición 2.

Para desarrollar esta metodología se introdujo el “compuesto modelo” 5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-amina (**CM**). Primero se activaron los ácidos benzoicos 4-sustituidos con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), en condiciones anhidras para evitar la hidrólisis del CDI y preservar los intermediarios imidazólicos formados, se dejó en agitación durante 1 o 2 horas hasta observar el consumo total del ácido por ccf. Posteriormente se añadió el compuesto amino para llevar a cabo la sustitución teniendo como grupo saliente el imidazol. Se establecieron las condiciones iniciales en el reactor de microondas, el avance de la reacción fue monitoreado por ccf, modificándolas con el fin de obtener la mayor cantidad de benzamidas. En cuanto al disolvente empleado, la DMF tiene un factor de disipación de $\tan \delta = 0.161$, lo cual nos dice que absorbe bien las microondas, transformando esta energía en calor suficiente para llevar a cabo la reacción, sin sobrecalentamiento, lo que permitió tiempos de reacción moderados (20 min). En Tablas 1, 2 y 3 se muestran las condiciones más adecuadas para cada ácido con el compuesto modelo CM, condiciones con las que se llevaron a cabo la síntesis de las benzamidas **C-12** a **C-17**.

En las condiciones anteriores, los rendimientos se encuentran entre el 60-65. Por cromatografía en capa fina (ccf), se observó un solo producto, lo cual representa una gran ventaja en este tipo de reacciones con respecto al método directo de calentamiento convencional, lo que indica que el método además de rápido es selectivo en la posición 2 del bencimidazol, lo cual se demuestra en sus espectros de RMN. Los compuestos nombrados como **C-18**, **C-19** y **C-20** son las benzamidas resultantes a partir del compuesto CM las cuales se caracterizaron por espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

Síntesis de benzamidas C-12 a C-17

Las condiciones de reacción obtenidas con el compuesto modelo se aplicaron en la preparación de las benzamidas **C-12** a **C-17**, las cuales se acoplaron bien a las condiciones del modelo con ligeras modificaciones en la temperatura de reacción. En todos los casos se observó un solo producto por cromatografía en capa fina (ccf). Los rendimientos de las benzamidas están entre 70 al 90% siendo mucho mejores comparados con los obtenidos en las benzamidas del compuesto modelo. Las benzamidas también conservan la selectividad para la posición 2 del bencimidazol. Todas las benzamidas se caracterizaron por espectroscopia de RMN. Con todos los productos sintetizados después de retirar el vial del reactor de microondas, fueron precipitados en agua, aisladas por filtración al vacío y purificadas por cromatografía en columna empleando cloroformo o acetato de etilo.

Caracterización de la benzamida C-18

En la *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)benzamida **C-18** el espectro de RMN ¹H (Espectro No. 28, del anexo) mostró una señal simple en 12.40 ppm que integró para 2 hidrógenos, uno corresponde al NH de la amida y el otro al NH de la posición 1 de bencimidazol. También se observó una señal simple para los hidrógenos del bencimidazol en 7.69 ppm. Las señales observadas en 7.55, 7.65 y 8.11 ppm integraron para los 5 hidrógenos del sistema aromático (AzBz) enlazado a la amida. En el espectro de RMN ¹³C solo se observaron 6 de las 9 señales esperadas, lo cual puede ser explicado por la lenta relajación de algunos núcleos de ¹³C en especial los de tipo cuaternario lo que conlleva a que el equipo no lo detecte o bien la intensidad de la señal sea muy pequeña. Se encontró la señal característica del carbono del carbonilo en 166.68 ppm. Las señales restantes fueron asignadas con la ayuda del experimento HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) mostradas en la Tabla 12 y espectro 30 del anexo. Las señales se confirmaron mediante un experimento COSY (Correlation Spectroscopy), de correlación homonuclear de ¹H encontrando la relación con los hidrógenos vecinos mostrados en la Tabla 13 y espectro 31 del anexo. El H-14 se acopla con el H-13 quien se acopla también al H-12.

Tabla 12. Correlaciones ^1H - ^{13}C observadas en el espectro HSQC de **C-18**

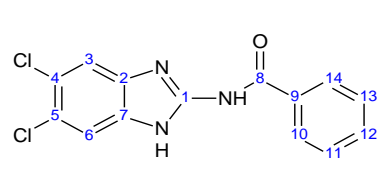
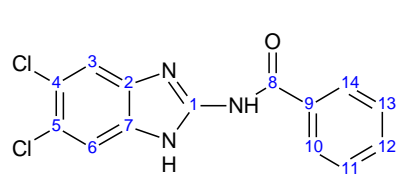
	Posición	Desplazamiento de H (ppm)	Desplazamiento de C (ppm)
	12	7.62	132.98
	11, 13	7.54	128.89
	10, 14	8.09	128.55

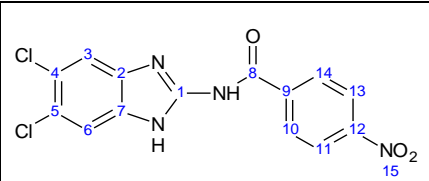
Tabla 13. Correlaciones ^1H - ^1H observadas en el espectro COSY de **C-18**.

	Posición	Desplazamiento de H (ppm)
	14	8.11-7.55
	13	8.11-7.55-7.65
	12	7.65-7.55

Caracterización de la benzamida **C-19**

De forma análoga a **C-18**, el espectro de RMN ^1H (espectro 32 del anexo) de la *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-4-nitrobenzamida **C-19**, mostró una señal simple en 12.65 ppm que integro para los 2 hidrógenos, uno corresponde al NH de la amida y otro al NH de la posición 1 de bencimidazol. Se observó también una señal simple en 7.68 ppm para los hidrógenos del bencimidazol. Una señal doble que integró para los 4 hidrógenos del sistema aromático (AzBz) unido a la amida. En el espectro de RMN ^{13}C se percibieron las 9 señales esperadas. Se observó la señal característica del carbono del carbonilo en 166.70 ppm. Las señales restantes fueron asignadas con el experimento HSQC, mostradas en la Tabla 14 y el espectro 34 del anexo. En el experimento COSY de ^1H no se encontraron relaciones entre hidrógenos puesto que los hidrógenos están contenidos en una sola señal en cada sistema aromático.

Tabla 14. Correlaciones ^1H - ^{13}C observadas en el espectro HSQC de **C-19**

	Posición	Desplazamiento de H (ppm)	Desplazamiento de C (ppm)
	3 y 6	7.66	115.23
	10 y 14	8.33	123.91
	11 y 13	8.30	130.19

Caracterización de la benzamida **C-20**

En la *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-4-metoxibenzamida **C-20**, el espectro de RMN ^1H mostró una señal simple en 12.52 ppm que integró para 2 hidrógenos, uno corresponde al NH de la amida y el otro al NH de la posición 1 de bencimidazol. Se observó una señal simple en 7.68 ppm para los hidrógenos del bencimidazol. Dos señales dobles se distinguieron en 7.08 y 8.12 ppm que integraron para los 4 hidrógenos del sistema AzBz unido a la amida. Se observó una señal simple en 3.85 ppm para los hidrógenos del metilo. En el espectro de RMN ^{13}C se observaron 9 de las 10 señales esperadas. Se observó la señal característica del carbono del carbonilo en 165.78 ppm. En 55.49 ppm se percibió la

señal para el carbono del metilo. Las señales restantes fueron asignadas con el experimento HSQC, mostradas en la tabla 15 y el espectro 37 del anexo. La tabla 16 muestra los resultados del experimento COSY de correlación homonuclear de ^1H (espectro 38 del anexo) donde se observa la interacción entre H-10, H-11, H-13 y H-14.

Tabla 15. Correlaciones ^1H - ^{13}C observadas en el espectro HSQC de **C-20**

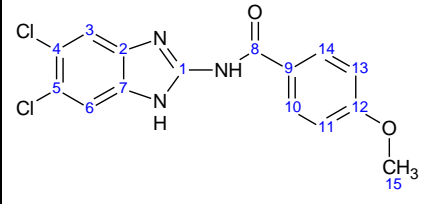
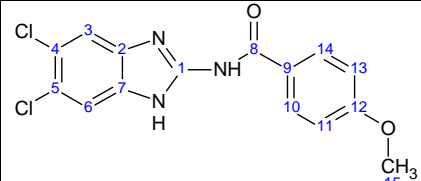
	Posición	Desplazamiento de H (ppm)	Desplazamiento de C (ppm)
		15	3.85
	11, 13	7.05	114.10
	10, 14	8.10	130.63

Tabla 16. Correlaciones ^1H - ^1H observadas en el espectro HSQC de **C-20**

	Posición	Desplazamiento de H (ppm)
		10 y 14
	11 y 13	8.12-7.08

Caracterización de la benzamida **C-12**

En el caso de la *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-il] benzamida **C-12**, el espectro de RMN ^1H (Espectro No 4, del anexo) mostró una señal simple en 12.37 ppm que integra para 2 hidrógenos, uno corresponde al NH de la amida y el otro al NH de la posición 1 de bencimidazol. Se observan dos señales simples para los hidrógenos del bencimidazol en 7.73 y 7.32 ppm. Las señales correspondientes al sistema del naftilo, mostraron una señal doble en 6.66 ppm (H-17), una señal triple en 7.39 ppm (H-16) y dos señales dobles en 7.98 ppm (H-13) y en 8.28 ppm (H-10). En cuanto al sistema AzBz unido a la amida, se observó una señal doble que integra para 2 hidrógenos en 8.12 ppm (H-20 y H-24). Debido al gran contenido de sistemas aromáticos contenidos en la estructura, las señales prácticamente presentan el mismo desplazamiento químico como es el caso de una señal múltiple en 6.77-7.53 ppm que integra para 6 hidrógenos. En el espectro de RMN ^{13}C se observaron 18 de las 22 señales esperadas. Se observó la señal característica del carbono del carbonilo en 166.70 ppm. Las señales restantes se asignaron con el experimento HSQC mostradas en la Tabla 17 y espectro 6 del anexo. Las señales se confirmaron con un experimento COSY de correlación homonuclear de ^1H mostradas en la Tabla 18 y el espectro 7 del anexo. El H-17 se acopla con H-16 quien a su vez se acopla al H-15 contenido en la señal múltiple. También el H-10 se acopla con H-13, H-11 y H-12 presentes en la señal múltiple. El H-20 y/o H-24 también se acoplan con la señal múltiple donde posiblemente se encuentren H-21 y H-23.

Tabla 17. Correlaciones ^1H - ^{13}C observadas en el espectro HSQC de **C-12**

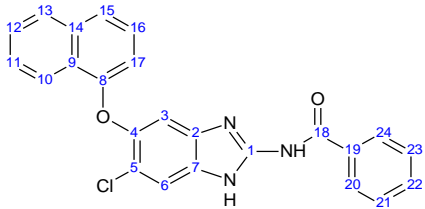
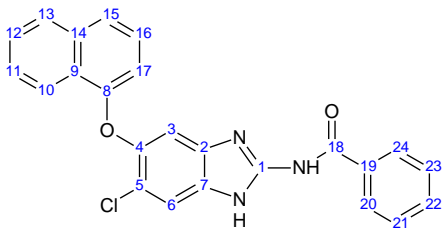
	Posición	Desplazamiento de H (ppm)	Desplazamiento de C (ppm)
	17	6.61	110.30
16	7.36	126.60	
6	7.52	129.22	
5	7.58	127.17	
4	7.61	122.98	
21 y 23	7.61	133.25	
13	7.94	128.33	
20 y 24	8.05	128.73	
10	8.24	121.86	

Tabla 18. Correlaciones ^1H - ^1H observadas en el espectro COSY de **C-12**.

	Posición	Desplazamiento de H (ppm)
	17	6.66-7.39
16	7.39-(7.66-7.53)	
13	(7.66-7.53)-7.98-8.28	
10	7.98- 8.28-(7.66-7.53)	
20, 24	8.12-(7.66-7.53)	

Caracterización de la benzamida **C-13**

La *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-yl]-4-nitrobenzamida **C-13**, mostró en el espectro de RMN ^1H (Espectro No. 8 del anexo) una señal simple en 12.61 ppm que integra para 2 hidrógenos, uno corresponde al NH de la amida y el otro al NH de la posición 1 de bencimidazol. Se observaron dos señales simples para los hidrógenos del bencimidazol en 7.71 y 7.27 ppm. Las señales correspondientes al sistema del naftilo, mostraron una señal doble en 6.71 ppm (H-17), una señal triple en 7.41 ppm (H-16), una señal doble en 7.67 ppm (H-15), dos señales dobles en 7.99 ppm (H-13) y en 8.24 ppm (H-10). Se observó una señal múltiple en 7.59-7.62 ppm donde están contenidos los hidrógenos H-11 y H-12. Para los hidrógenos correspondientes al sistema AzBz unido a la amida, se observó una señal doble en 8.34 ppm que integra para los 4 hidrógenos. En el espectro de RMN ^{13}C se observaron 17 de las 22 señales esperadas. Se observó la señal característica del carbono del carbonilo en 167.17 ppm. Las señales restantes se asignaron con el experimento HSQC mostradas en la Tabla 19 y espectro 10 del anexo. Mediante un experimento COSY de correlación homonuclear de ^1H , se confirma la asignación de señales

de protón. Se observa la relación entre el H-15, H-16, H-17 así como también la relación que tienen los hidrógenos H-10 H-11, H-12, H-13, mostradas en la tabla 20 y el espectro 11 del anexo.

Tabla 19. Correlaciones ^1H - ^{13}C observadas en el espectro HSQC de **C-13**

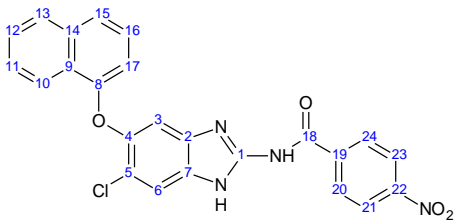
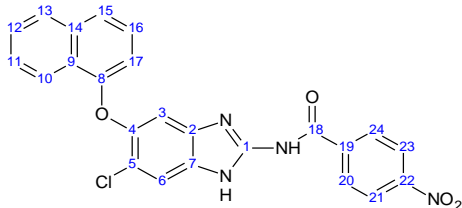
	Posición	Desplazamiento de H (ppm)	Desplazamiento de C (ppm)
	17	6.67	110.56
3	7.25	106.60	
16	7.37	126.43	
11 y 12	7.58	126.94	
15	7.64	123.05	
6	7.69	115.14	
13	7.95	128.24	
10	8.20	121.63	
21 y 23	8.28	123.88	
20 y 24	8.28	130.17	

Tabla 20. Correlaciones ^1H - ^1H observadas en el espectro COSY de **C-13**

	Posición	Desplazamiento de H (ppm)
	17	6.71-7.41
16	6.71-7.41-7.67	
11 y 12	8.24-7.59-7.99	
15	7.67-7.41	
13	7.99-7.59	
10	8.24-7.59	

Caracterización de la benzamida **C-14**

En la *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-yl]-4-metoxibenzamida **C-14**, el espectro de RMN ^1H (Espectro No. 12 del anexo), mostró una señal simple en 3.85 ppm correspondiente a los 3 hidrógenos del metilo. Se observa otra señal simple en 12.29 ppm que integra para 2 hidrógenos, uno corresponde al NH de la amida y otro al NH de la posición 1 de bencimidazol. Se observaron dos señales simples para los hidrógenos del bencimidazol en 7.35 y 7.71 ppm. Las señales correspondientes al sistema del naftilo mostraron una señal doble en 6.66 ppm (H-17), una señal triple en 7.39 ppm (H-16), una señal doble en 7.65 ppm (H-15), una señal doble en 7.98 ppm (H-13) y una señal doble en 8.29 ppm (H-10). Los hidrógenos H-11 y H-12 se observaron en una señal múltiple en 7.59-7.62 ppm. Se observó una señal doble en 7.08 ppm (H-21 y H-23) y otra señal doble en 8.13 ppm (H-20 y H-24) para los hidrógenos

correspondientes al sistema AzBz unido a la amida. En el espectro de RMN ^{13}C se percibieron 18 de las 23 señales esperadas. Se observó la señal característica del carbono del carbonilo en 167.17 ppm. También se observó la señal del carbono del metilo en 55.53 ppm. Las señales restantes fueron asignadas con el experimento HSQC mostradas en la Tabla 21 y espectro 14 del anexo. Las señales se confirmaron mediante un experimento COSY de correlación homonuclear de ^1H mostrando los resultados en la Tabla 22 y espectro 15 del anexo. Nuevamente se muestra la relación que tienen los hidrógenos H-15, H-16 y H-17 así como los hidrógenos H-10, H-11, H-12 y H-13. Se muestra también que los H-20, H-21, H-23 y H-24 se encuentran relacionados.

Tabla 21. Correlaciones ^1H - ^{13}C observadas en el espectro HSQC de **C-14**

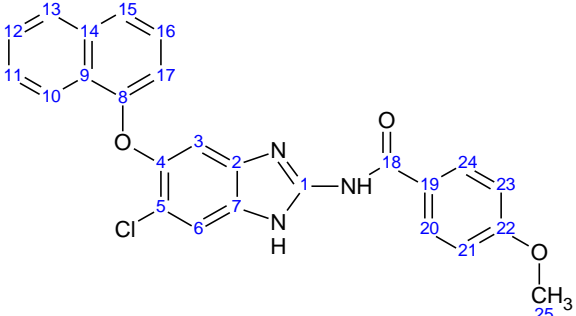
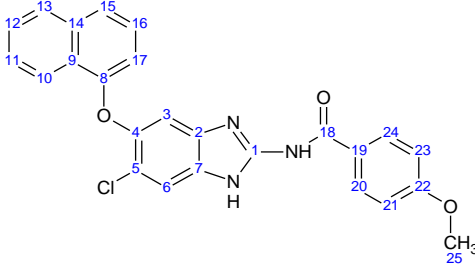
	Posición	Desplazamiento de H (ppm)	Desplazamiento de C (ppm)
		25	3.82
	17	6.63	110.03
	21 y 23	7.07	114.11
	16	7.36	126.37
	11 y 12	7.59	126.91
	15	7.63	122.56
	13	7.96	128.08
	20 y 24	8.12	130.67
	10	8.26	121.68

Tabla 22. Correlaciones ^1H - ^1H observadas en el espectro COSY de **C-14**

	Posición	Desplazamiento de H (ppm)
		17
	21 y 23	7.08-8.13
	16	6.66-7.39-7.65
	11 y 12	8.29-(7.59-7.52)-7.98
	15	7.65-7.39
	13	8.29-7.98-7.65
	20 y 24	8.13-7.08

Caracterización de la benzamida C-15

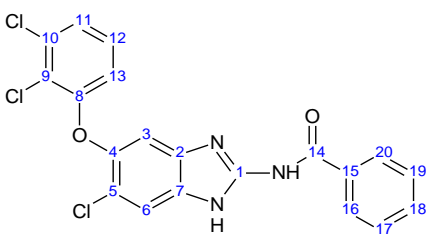
La *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]benzamida **C-15**, mostró en el espectro de RMN ^1H (Espectro No 16, del anexo), una señal simple en 12.40 ppm que integró para 2 hidrógenos, uno corresponde al NH de la amida y el otro al NH de la posición 1 de bencimidazol. También se observaron dos señales simples para los hidrógenos del bencimidazol en 7.71 y 7.35 ppm. Las señales

correspondientes al sistema diclorofenilo, mostraron una señal doble en 6.69 ppm (H-13), una señal triple en 7.28 ppm (H-12) y una señal doble en 7.38 ppm (H-11). Los hidrógenos del sistema AzBz unido a la amida, presentan una señal triple en 7.56 ppm (H-17 y H-19), otra señal triple en 7.65 ppm (H-18) y una señal doble en 8.12 ppm (H-16 y H-20). En el espectro de RMN ^{13}C se observaron 14 de las 18 señales esperadas. Se encontró la señal característica del carbono del carbonilo en 166.64 ppm. Las señales restantes fueron asignadas con el experimento HSQC, mostradas en la Tabla 23 y espectro 18 del anexo. Las señales se confirmaron mediante un experimento COSY de correlación homonuclear de ^1H , mostradas en la Tabla 24 y el espectro 19 del anexo. Se encontró que el hidrógeno H-11, H-12 y H-13 se encuentran relacionados entre sí mientras H-16, H-17, H-20 y H-21 también se confirma que están relacionados.

Tabla 23. Correlaciones ^1H - ^{13}C observadas en el espectro HSQC de **C-15**

	Posición	Desplazamiento de H (ppm)	Desplazamiento de C (ppm)
	13	6.69	114.69
12	7.28	128.24	
11	7.37	123.77	
17 y 19	7.56	128.03	
18	7.65	132.09	
16 Y 20	8.13	127.71	

Tabla 24. Correlaciones ^1H - ^1H observadas en el espectro COSY de **C-15**

	Posición	Desplazamiento de H (ppm)
	13	6.69-7.28
12	6.69-7.28-7.38	
11	7.28-7.38	
17 y 19	7.56-8.12	
16 y 20	7.56-8.12	

Caracterización de la benzamida **C-16**

En la *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxy)-1*H*-bencimidazol-2-il]-4-nitrobenzamida **C-16**, el espectro de RMN ^1H (Espectro No. 16 del anexo) mostró una señal simple en 12.62 ppm que integró para 2 hidrógenos, uno corresponde al NH de la amida y otro al NH de la posición 1 de bencimidazol. Las dos señales simples para los hidrógenos del bencimidazol se observaron en 7.69 y 7.32 ppm. Las señales correspondientes al sistema diclorofenilo, mostraron una señal doble en 6.74 ppm (H-13), una señal triple en 7.29 ppm (H-12) y una señal doble en 7.39 ppm (H-11). Se observó una señal doble en 8.34 ppm que integra para los 4

hidrógenos de sistema AzBz unido a la amida. En el espectro de RMN ^{13}C se observaron 16 de las 18 señales esperadas. Se encontró la señal característica del carbono del carbonilo en 167.02 ppm. Las señales restantes fueron asignadas con el experimento HSQC, mostradas en la tabla 25 y espectro 22 del anexo. Las señales se confirmaron mediante un experimento COSY de correlación homonuclear de ^1H , en la Tabla 26 y espectro 23 del anexo se muestran las relaciones que tienen los hidrógenos presentes en la estructura. Los hidrógenos H-11, H-12 y H-13 se encuentran relacionados entre sí. Para H-16, H-17, H-19 y H-20 no se observa una correlación ya que todos se encuentran dentro de la misma señal.

Tabla 25. Correlaciones ^1H - ^{13}C observadas en el espectro HSQC de **C-16**

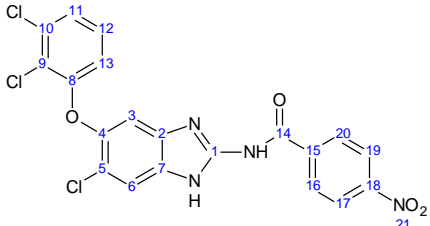
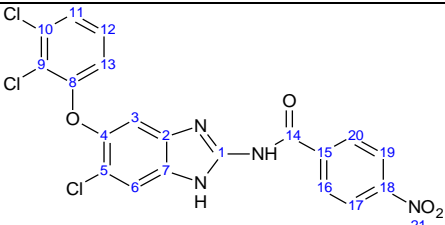
	Posición	Desplazamiento de H (ppm)	Desplazamiento de C (ppm)
		13	6.73
	12	7.29	129.10
	3	7.32	106.79
	11	7.38	124.84
	6	7.69	115.06
	17 y 19	8.34	123.80
	16 y 20	8.34	130.12

Tabla 26. Correlaciones ^1H - ^1H observadas en el espectro COSY de **C-16**

	Posición	Desplazamiento de H (ppm)
		13
	12	6.74-7.29-7.39
	11	7.29-7.39

Caracterización de la benzamida **C-17**

En la *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]-4-metoxibenzamida **C-17**, el espectro de RMN ^1H (Espectro No. 24 del anexo), mostró una señal doble en 12.25 ppm que integro para 2 hidrógenos, uno corresponde al NH de la amida y otro al NH de la posición 1 de bencimidazol. Se observaron dos señales simples para los hidrógenos del bencimidazol en 7.69 y 7.34 ppm. Las señales correspondientes al sistema diclorofenilo, mostraron una señal doble en 6.69 ppm (H-13), una señal triple en 7.27 ppm (H-12) y una señal doble en 7.37 ppm (H-11). Los hidrógenos del sistema AzBz unido a la amida, se observó una señal doble en 8.13 ppm (H-16 y H-20) y otra señal doble en 7.08 ppm (H-17 y H-19). En el espectro de RMN ^{13}C se observaron 15 de las 19 señales esperadas. Se observó la señal característica del carbono del carbonilo en 165.75 ppm. En 55.54 ppm se observó la señal del carbono del

el metilo. Las señales restantes fueron asignadas con el experimento HSQC, mostradas en la Tabla 27 y espectro 26 del anexo. Las señales se confirmaron mediante un experimento COSY de correlación homonuclear de ^1H , la Tabla 28 y el espectro 27 del anexo. Se observó la relación entre los hidrógenos H-11, H-12 y H-13. También los hidrógenos H-16, H-17, H-19 y H-20 están relacionados.

Tabla 27. Correlaciones ^1H - ^{13}C observadas en el espectro HSQC de **C-17**.

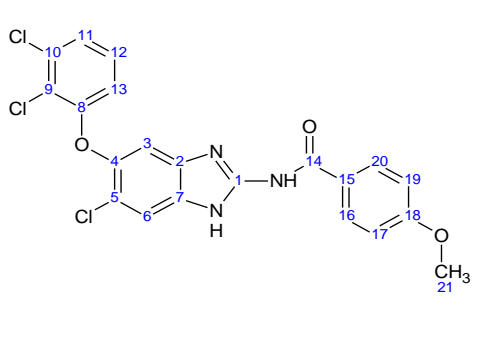
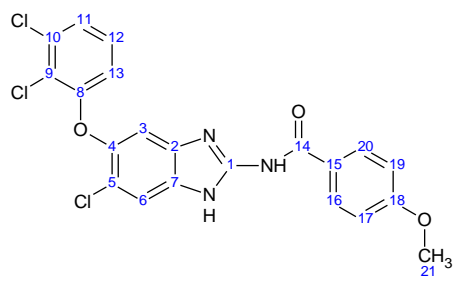
	Posición	Desplazamiento de H (ppm)	Desplazamiento de C (ppm)
	21	3.82	55.54
13	6.66	115.50	
17 y 19	7.05	114.11	
12	7.26	129.06	
11	7.34	124.59	
16 y 20	8.12	130.67	

Tabla 29. Correlaciones ^1H - ^1H observadas en el espectro COSY de **C-17**.

	Posición	Desplazamiento de H (ppm)
	13	6.69-7.27
17 y 19	7.08-8.13	
12	7.37-7.27-6.69	
11	7.37-7.27	
16 y 20	8.13-7.08	

A través de los experimentos NOESY (Nuclear Overhauser Spectroscopy), se demostró que no existe ninguna interacción espacial entre los hidrógenos presentes en las estructuras de los compuestos, lo cual confirma la sustitución en la posición 2 del benzimidazol, espectros NOESY se encuentran al final del anexo.

7. CONCLUSIONES

1. Se propusieron dos métodos para la síntesis de las benzamidas finales, uno directo con calentamiento convencional y otro asistido por calefacción en microondas. Se obtuvieron mejores resultados en la síntesis de benzamidas bajo irradiación de microondas, que además de más rápido, fue selectivo para la posición 2 del benzimidazol.
2. En la síntesis de las benzamidas con el compuesto modelo utilizando calefacción con microondas, los rendimientos de las benzamidas C-18, C-19 y C-20 fueron moderados. Sin embargo, al

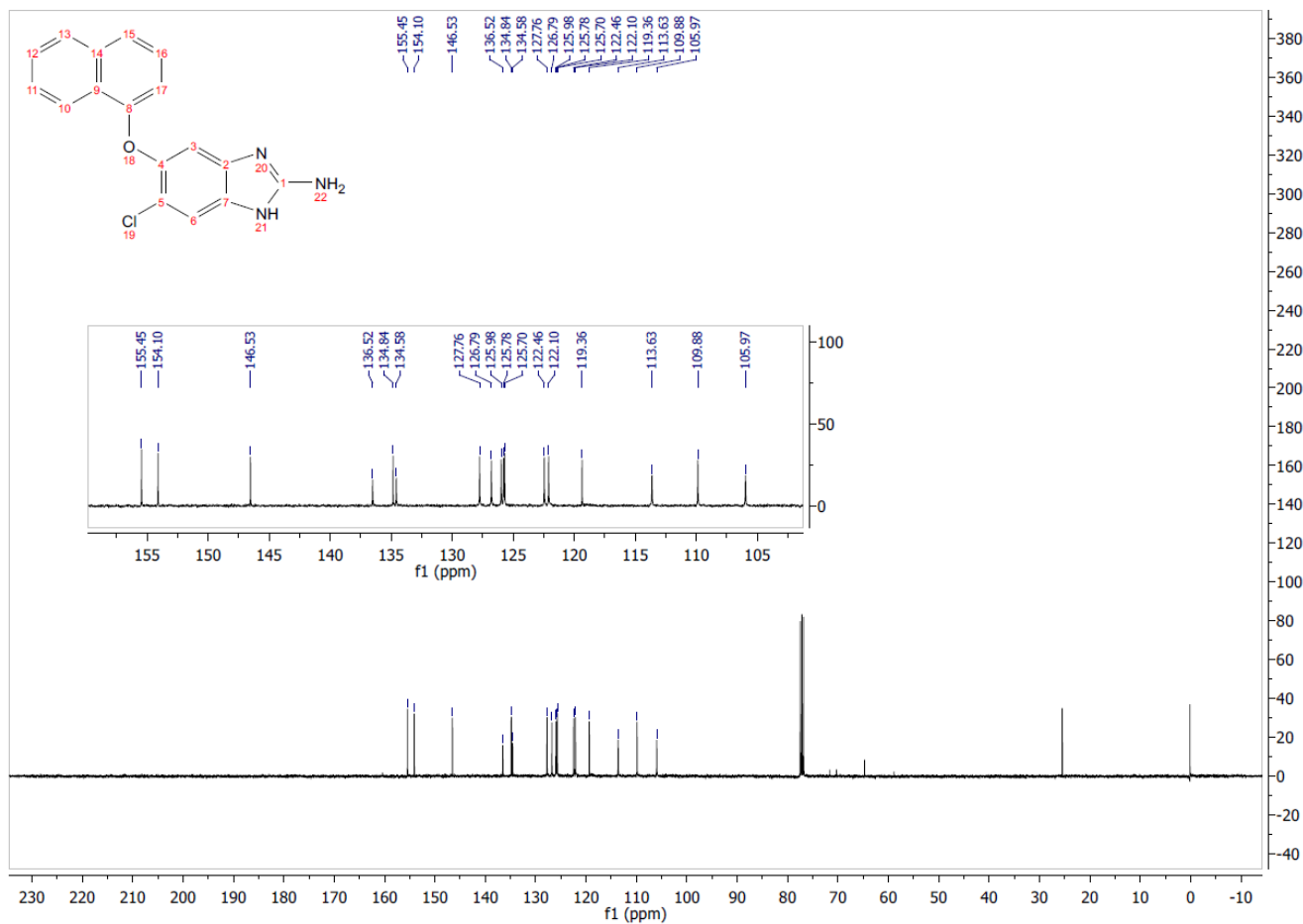
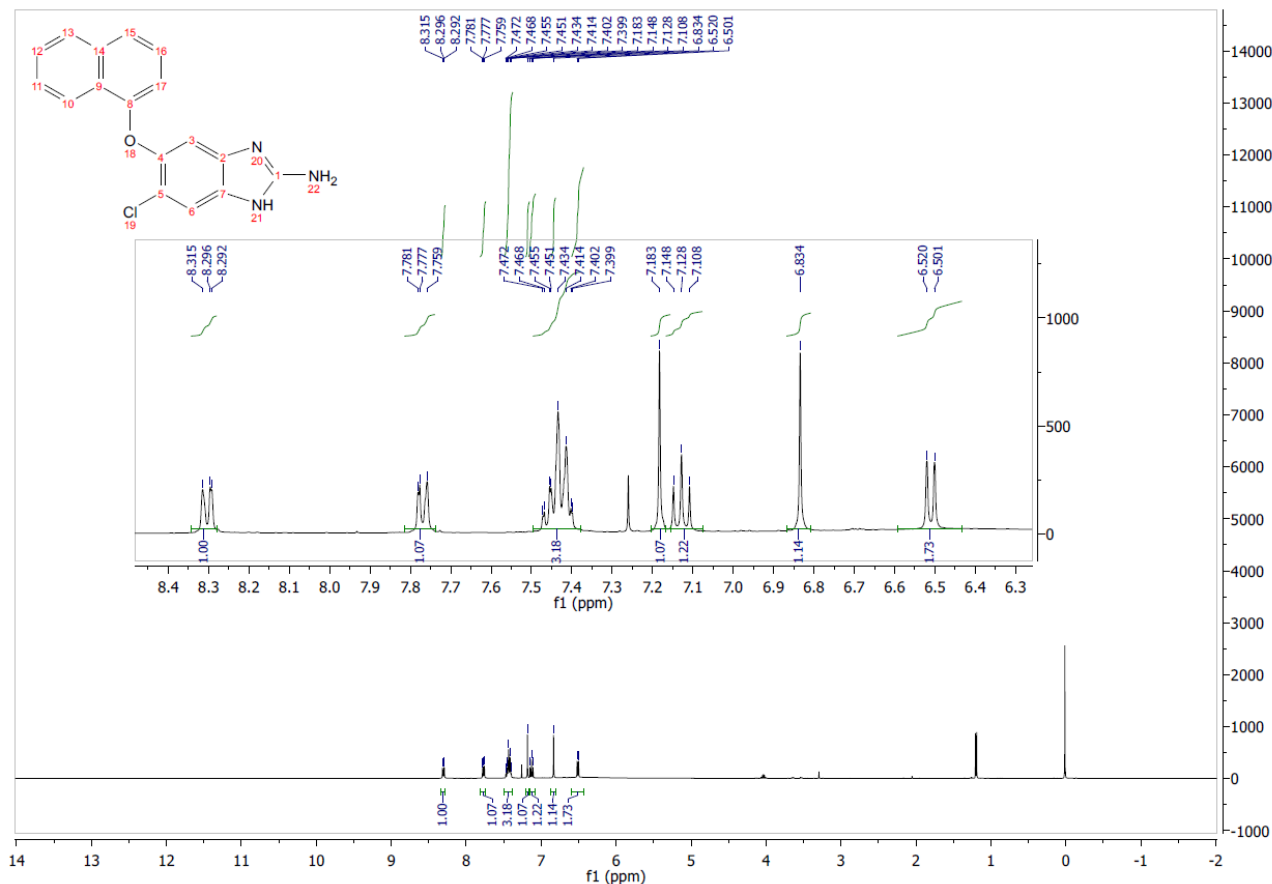
extrapolar las condiciones del compuesto modelo a las aminas C-10 y C-11, las benzamidas obtenidas (C-12 a C-17) tuvieron mejores rendimientos por arriba del 70%.

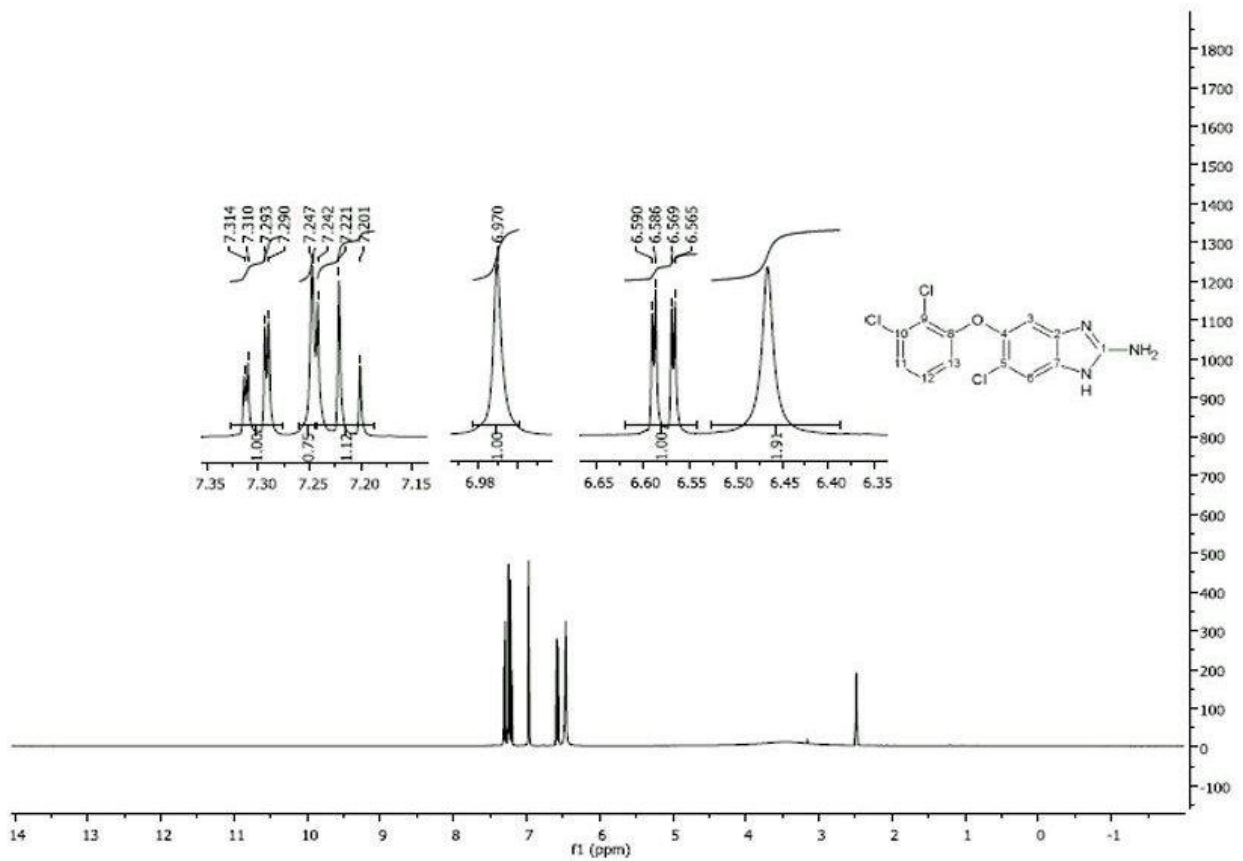
3. Tanto los intermediarios, así como los compuestos finales se caracterizaron por sus constantes físicas más importantes, punto de fusión y Rf. Mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) además el uso de experimentos de RMN en dos dimensiones, permitió confirmar la estructura, ratificar el enlace amida en las moléculas, así como la asignación correcta de las señales de los espectros.

8. BIBLIOGRAFÍA

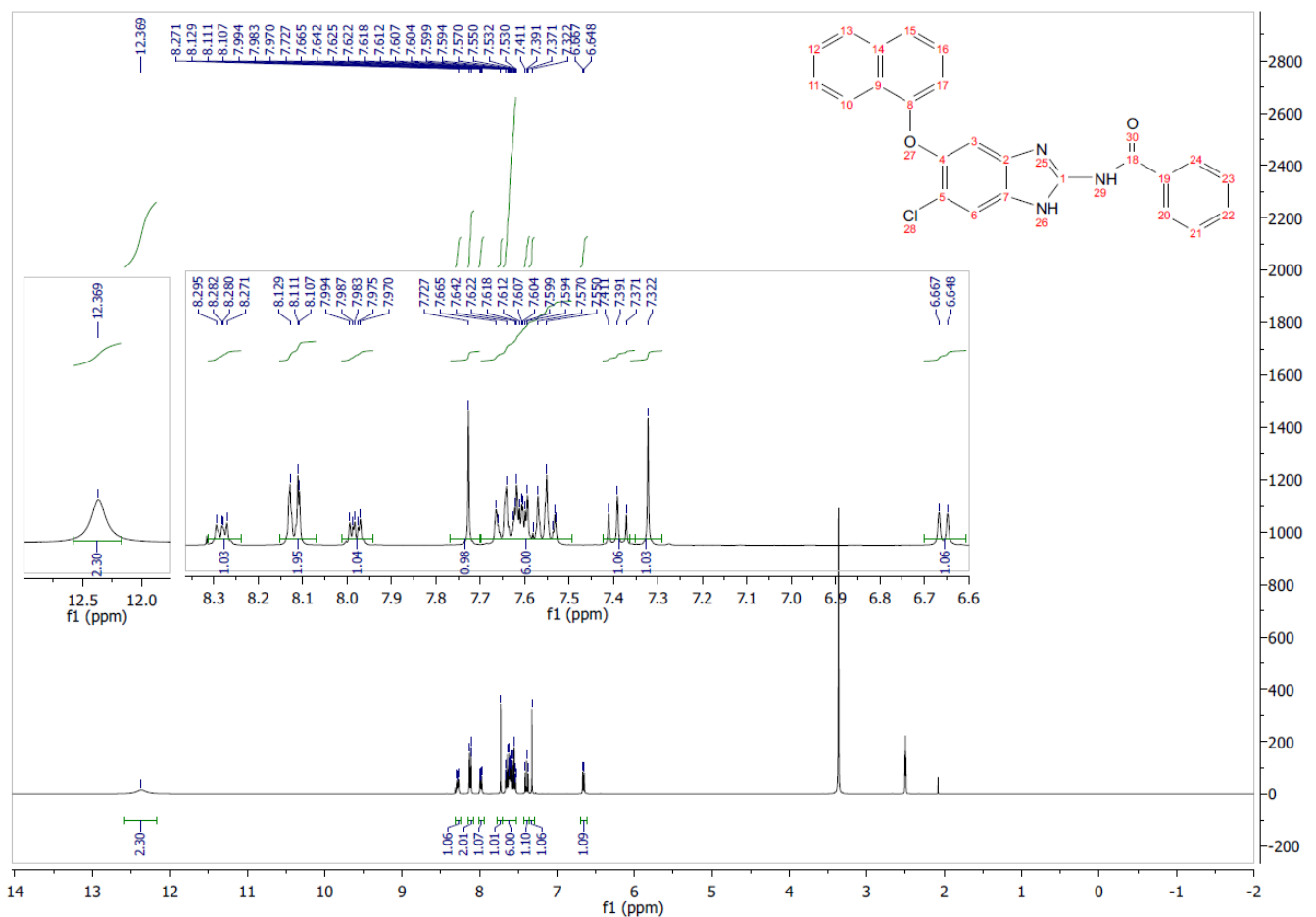
1. Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/es/> consultada en septiembre 2017.
2. Paz María Salazar-Schettino *et al.* Enfermedad de Chagas en México. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. Mayo-Junio 2016, Vol. 59 No. 3, 6-16.
3. Katherine T. Andrews, *et al.* Drug repurposing and human parasitic protozoan diseases. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 2014 (4), 95–111.
4. Caryn Bern, *et al.* *Trypanosoma cruzi* and Chagas' disease in the United States. *Clinical Microbiology Reviews*. Oct. 2011, 24 No. 4, 655–681.
5. Lakshmi P. K. Trypanosomiasis. University of Toronto, Toronto, Canada. 2007 Elsevier Inc.
6. George A. Patani and Edmond J. LaVoie. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chemical Reviews*. 1996, 96 No. 8, 3147-3176.
7. Alicia Hernández-Campos *et al.* Synthesis and Fasciolicidal Activity of 5-Chloro-2-methylthio-6-(1-naphthyloxy)-1H-benzimidazole. *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50(5), 649–652.
8. Juaristi, E. Aplicaciones de microondas en química y en biología. *México: El Colegio Nacional*, 2009.
9. C. Oliver Kappe, Alexander Stadler. (2005) *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*. Volumen 25, Editorial Board. H.D. Holtje, H. Timmerman, J. Vacca, H. van de Waterbeemd, T. Wieland.
10. Pedro J. T. S. Tesis de licenciatura. *Síntesis de tres carboxamidas bencimidazólicas diseñadas por docking como inhibidores potenciales de la Triofosfato Isomerasa (TIM) de Entamoeba histolytica*. Facultad de Química. 2011, UNAM: CU, México.
11. Jorge V. M. Tesis de licenciatura. *Síntesis de profármacos hidrosolubles de bencimidazoles antiparasitarios*. Facultad de Química. 2016, UNAM: CU, México.

7. ANEXO I ESPECTROS

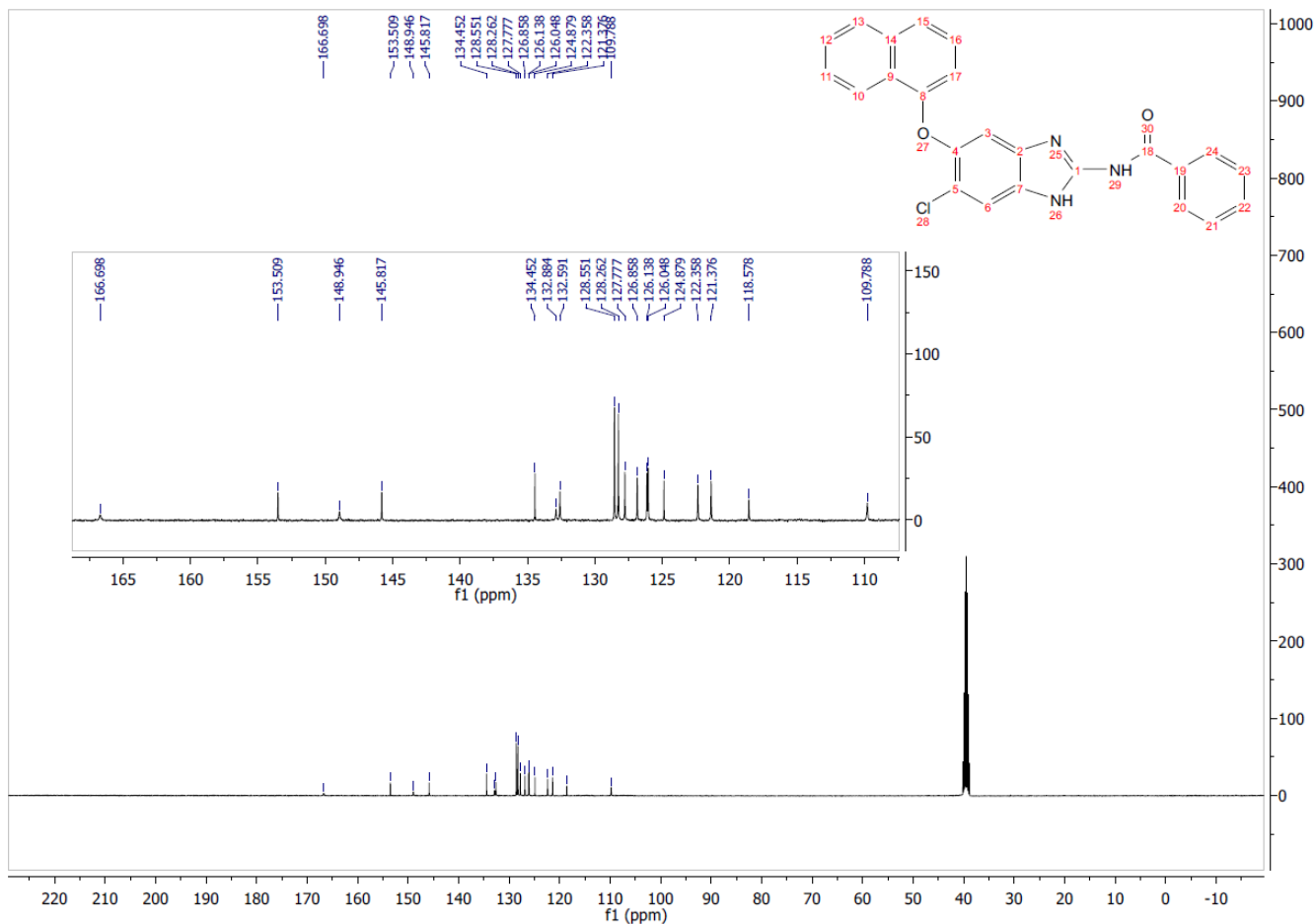




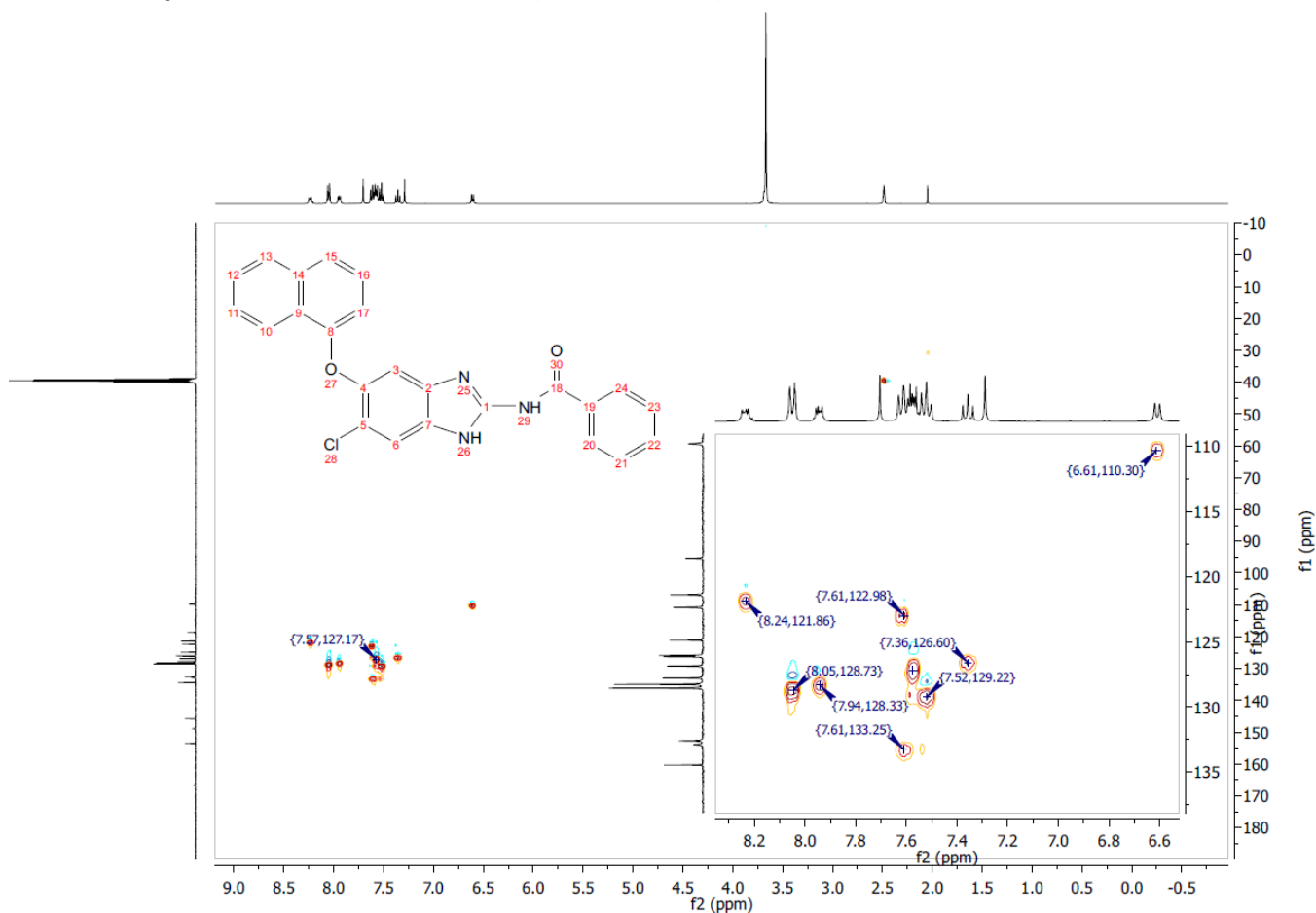
Espectro 3. RMN¹H. 6-cloro-5-(2,3-dicloroFenoxi)-1H-bencimidazol-2-amina C-11.



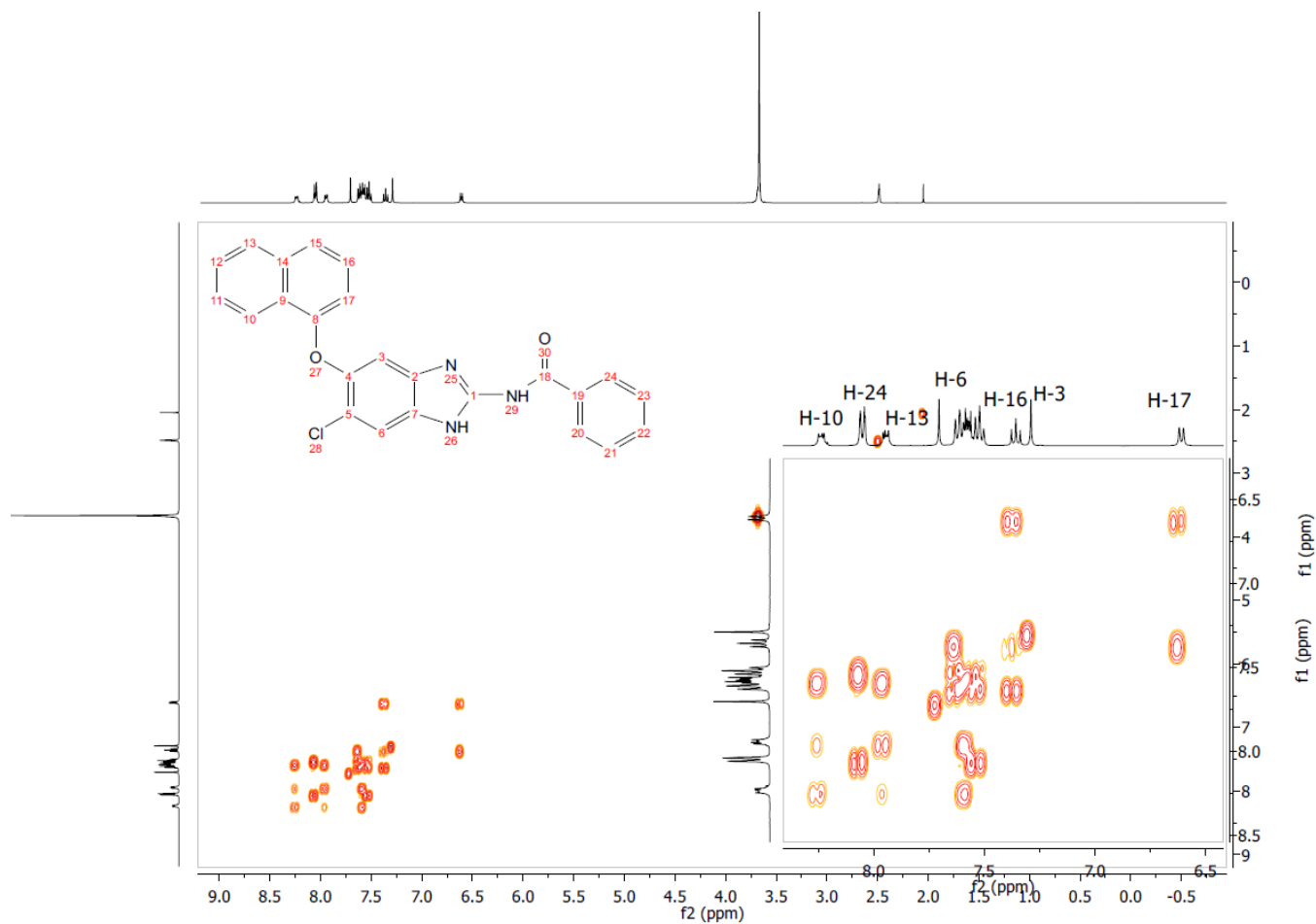
Espectro 4. RMN¹H. N-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]benzamida C-12.



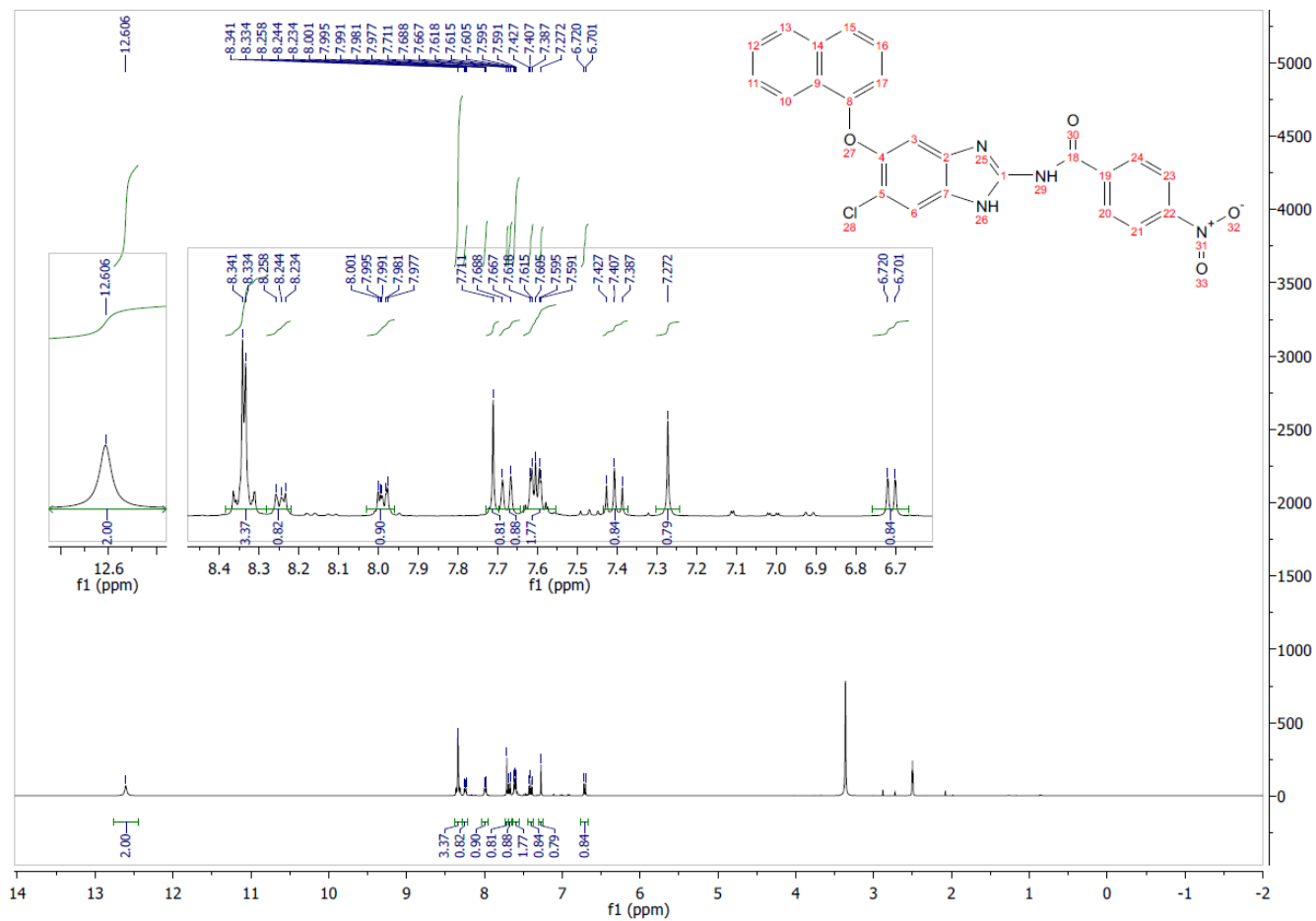
Espectro 5. RMN ^{13}C . N-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il] benzamida **C-12**.



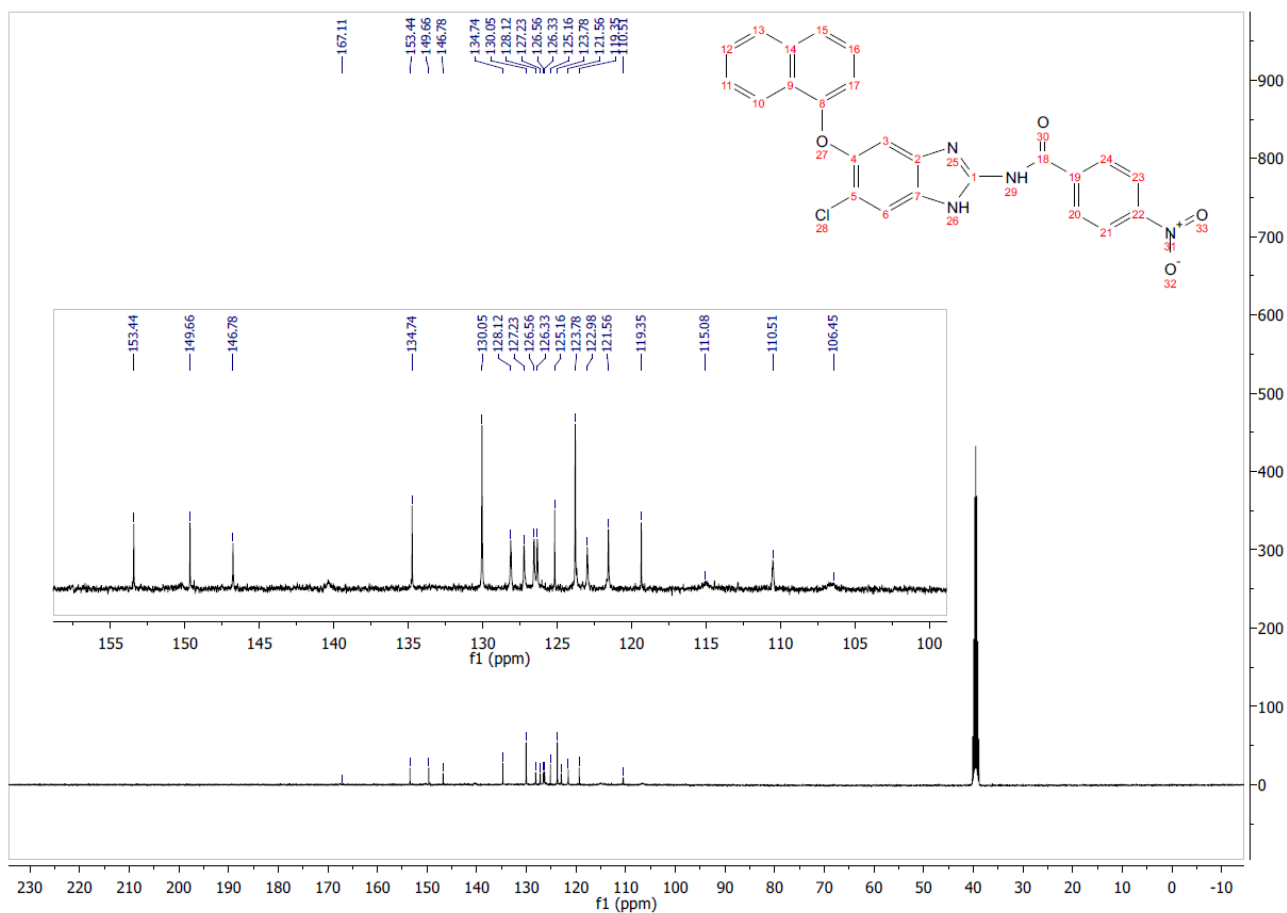
Espectro 6 HSQC. N-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il] benzamida **C-12**.



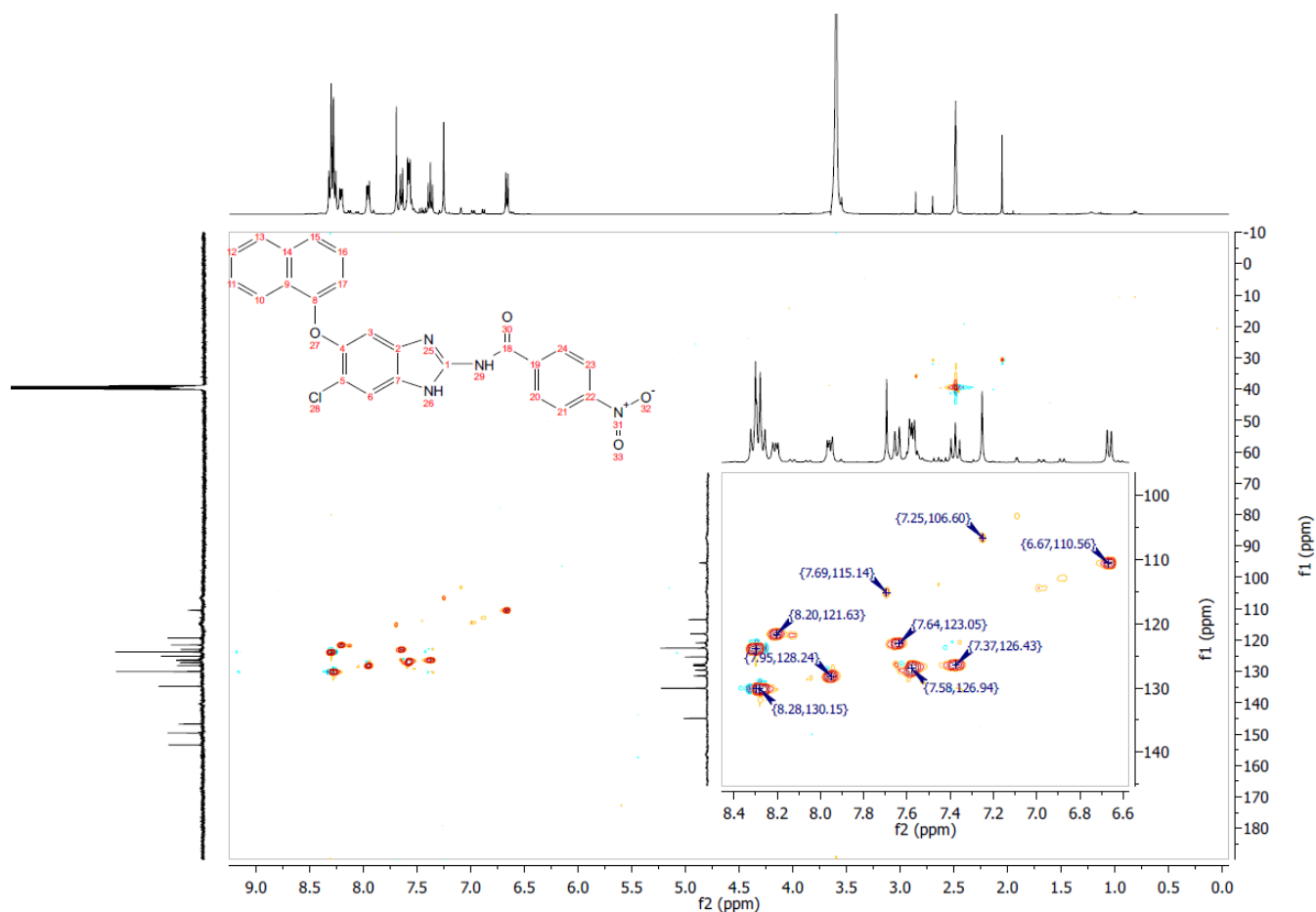
Espectro 7. COSY. *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]benzamida C-12.



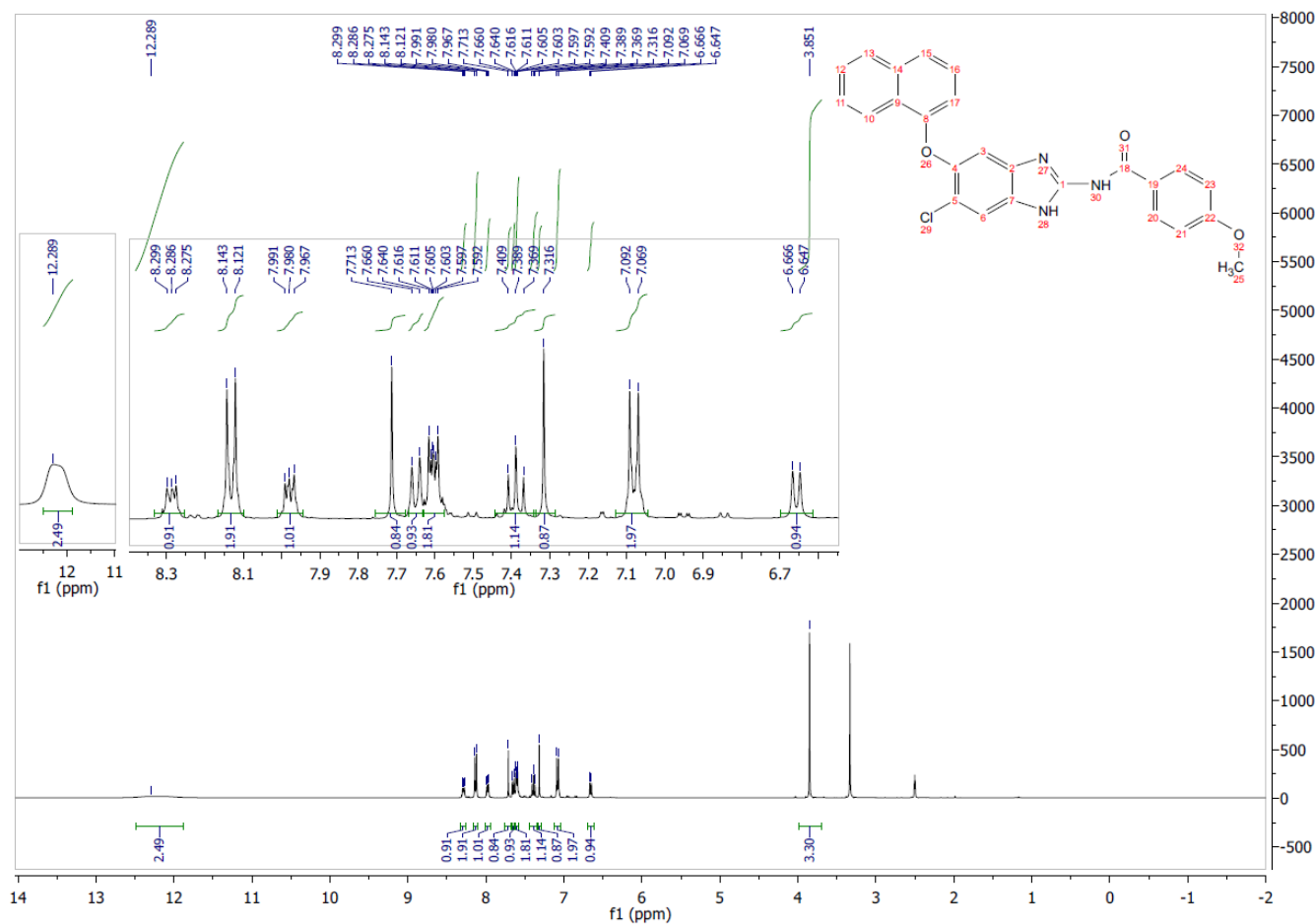
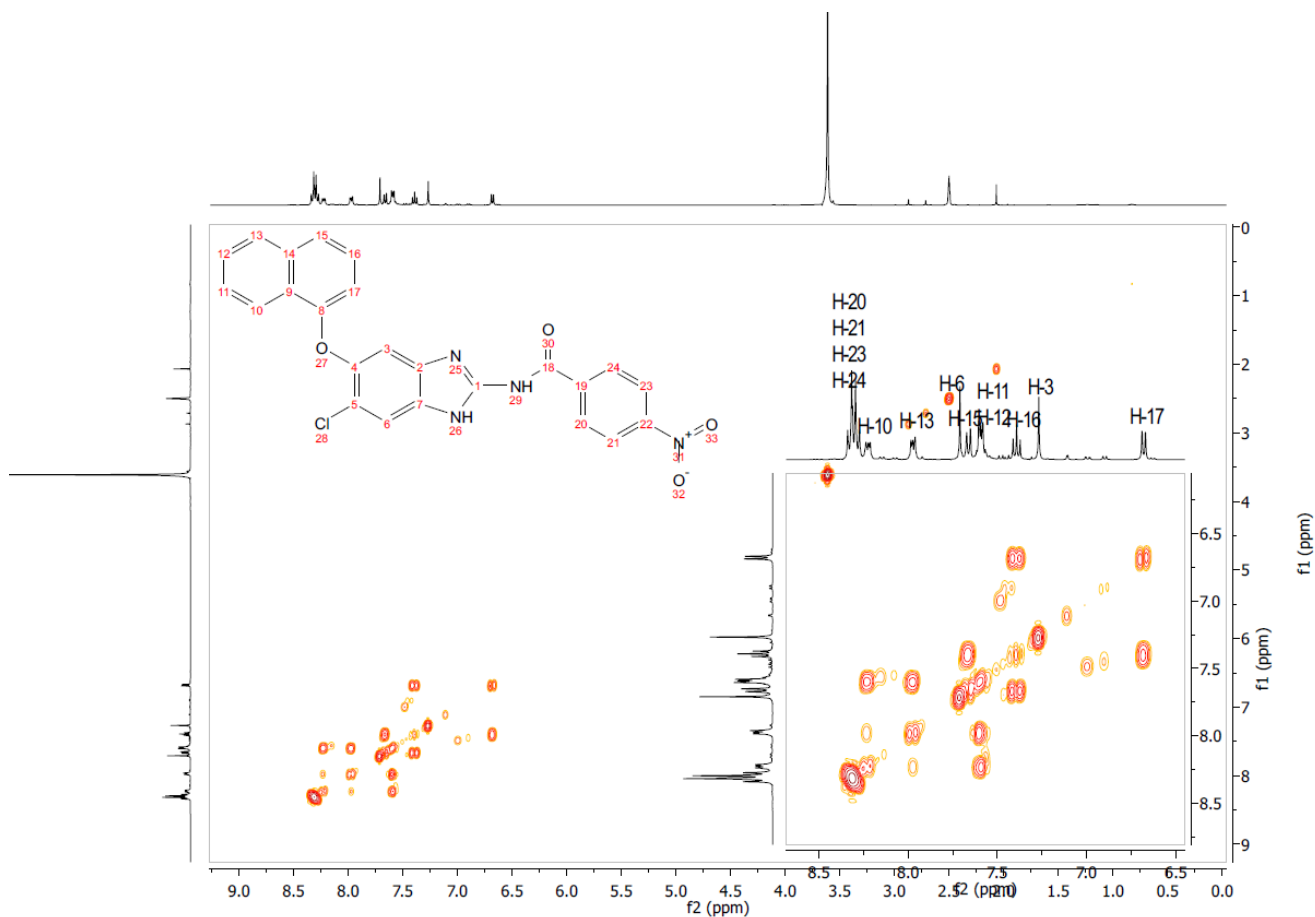
Espectro 8. RMN¹H. *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-yl]-4-nitrobenzamida C-13.

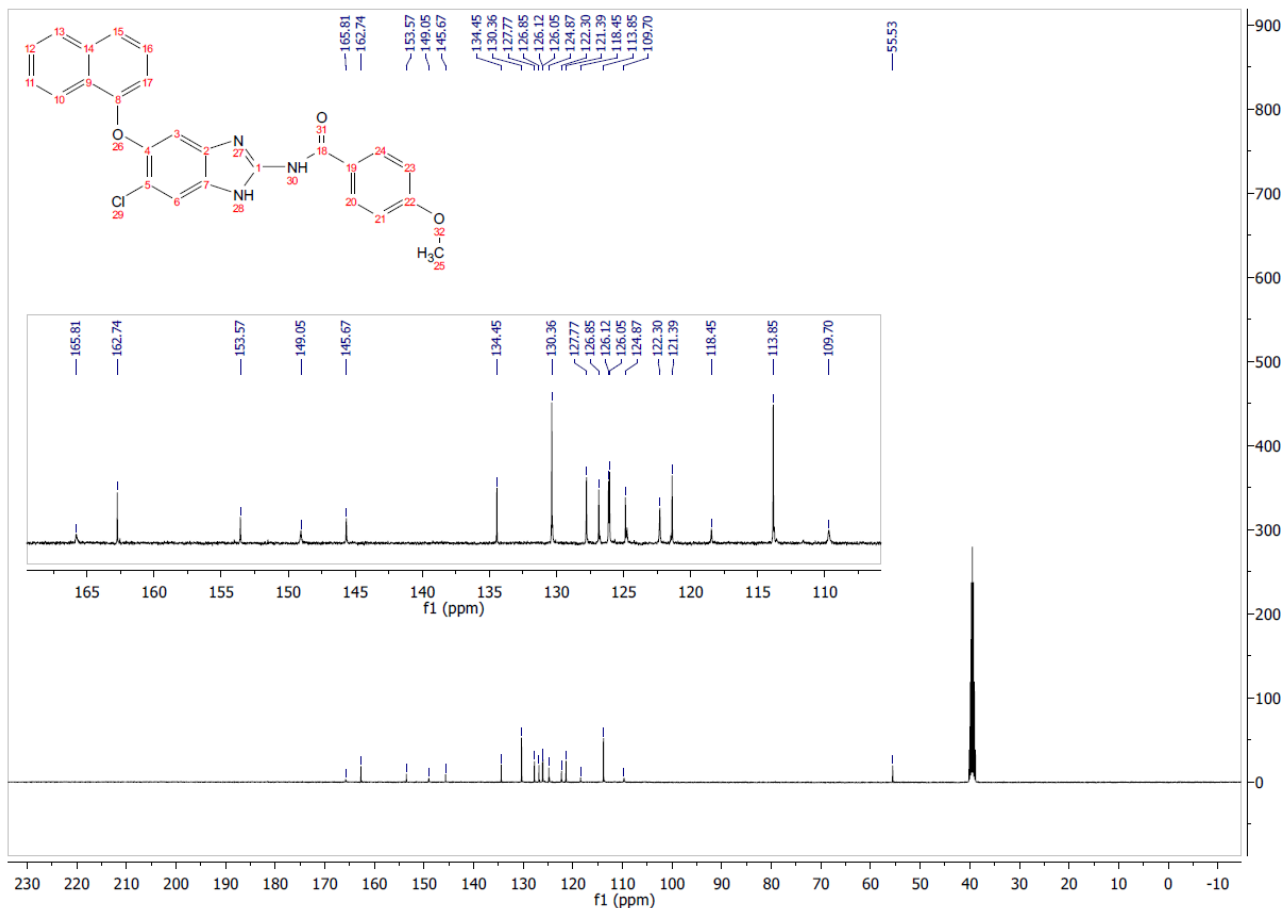


Espectro 9. RMN¹³C. *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-yl]-4-nitrobenzamida **C-13**.

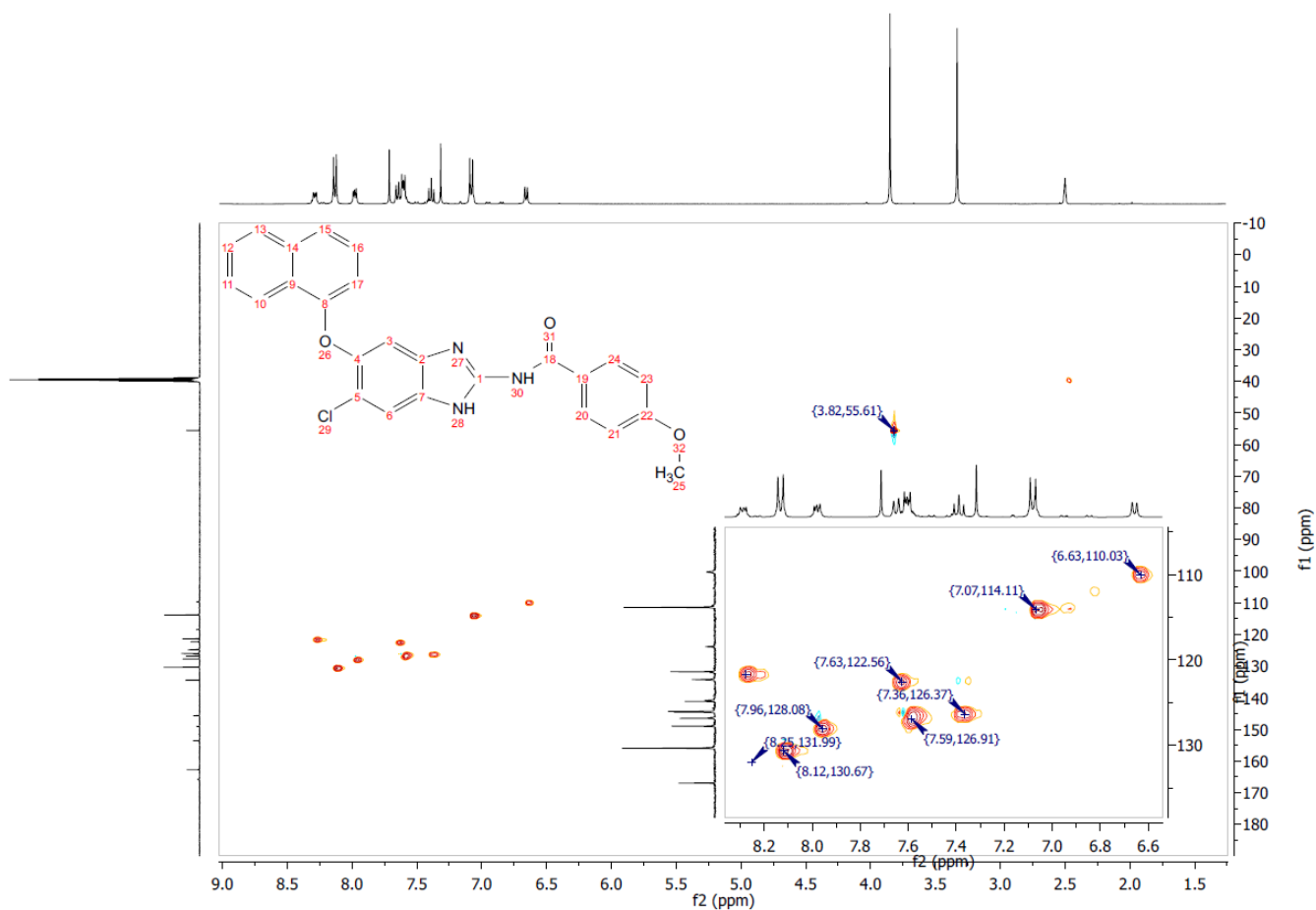


Espectro 10. HSQC. *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-yl]-4-nitrobenzamida **C-13**.

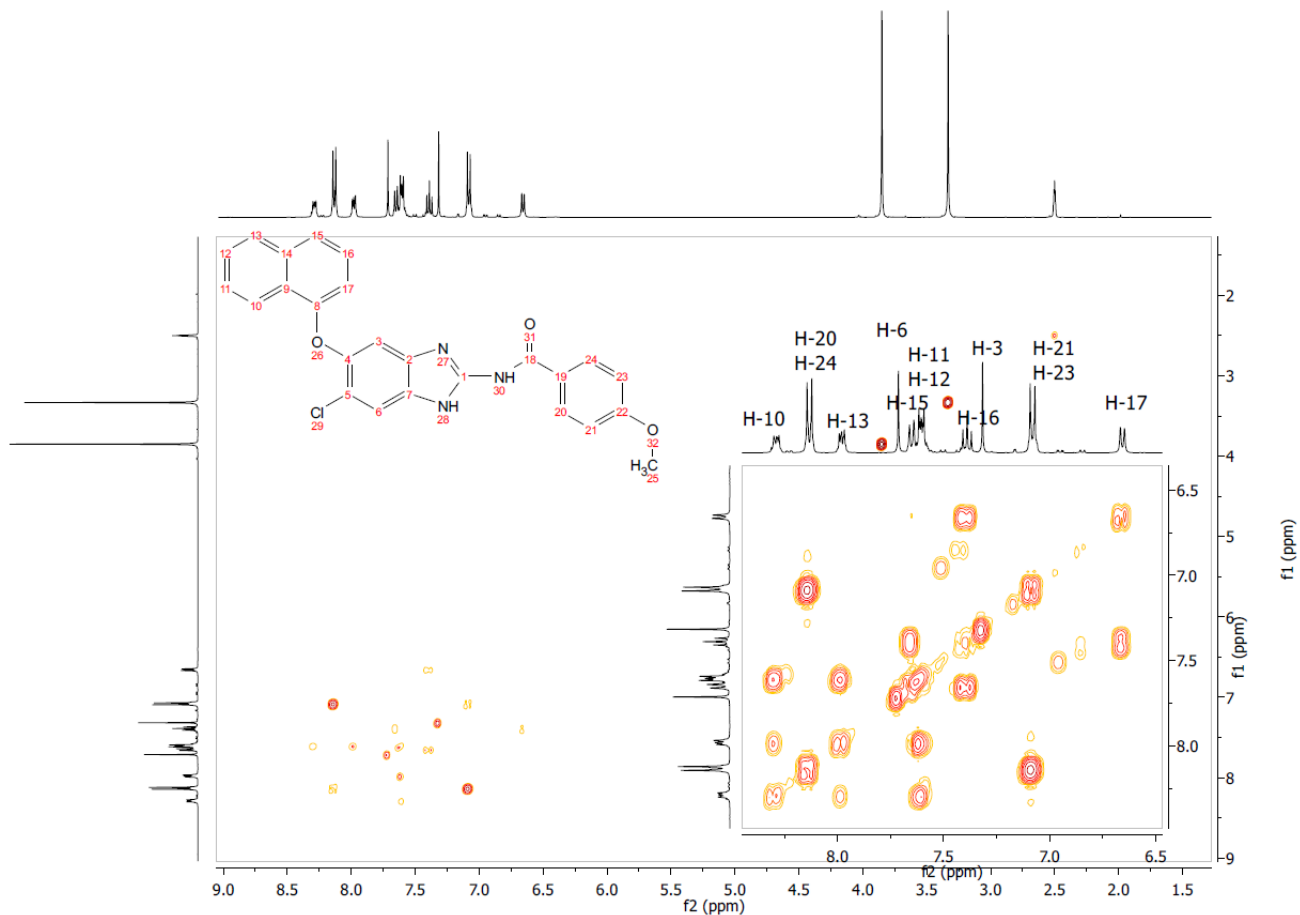




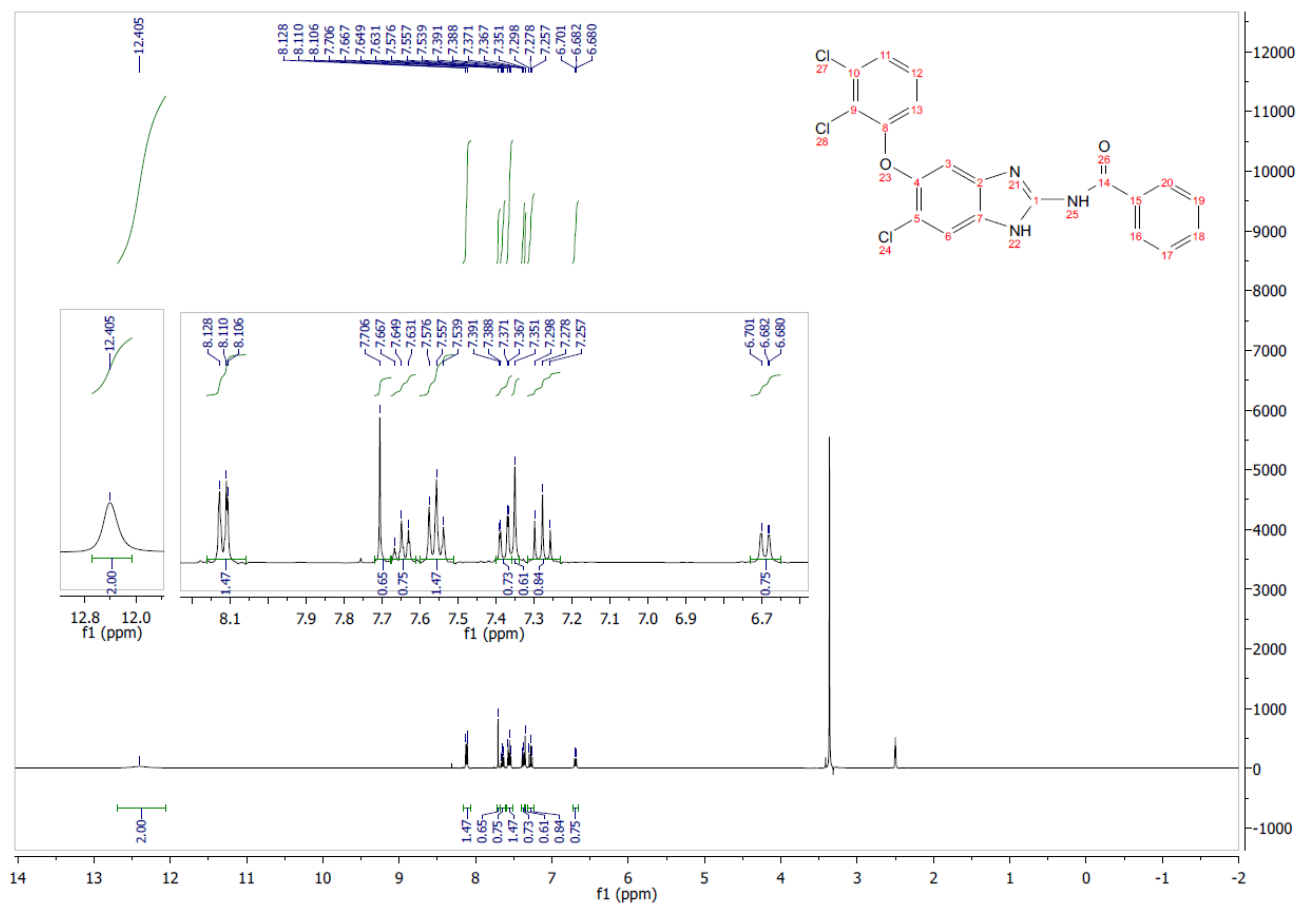
Espectro 13. RMN ^{13}C N-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-metoxibenzamida **C-14**.



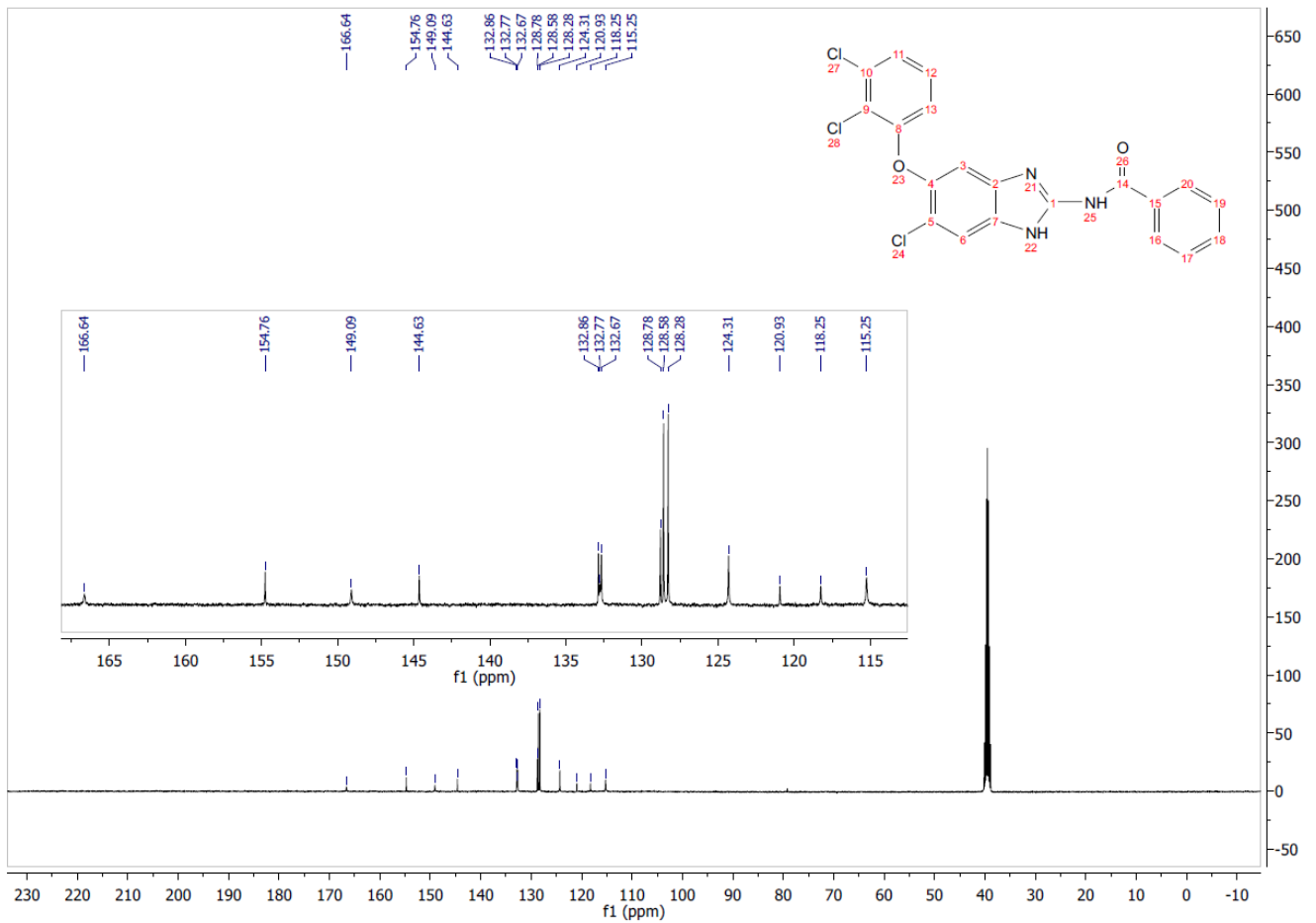
Espectro 14. HSQC N-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-metoxibenzamida **C-14**.



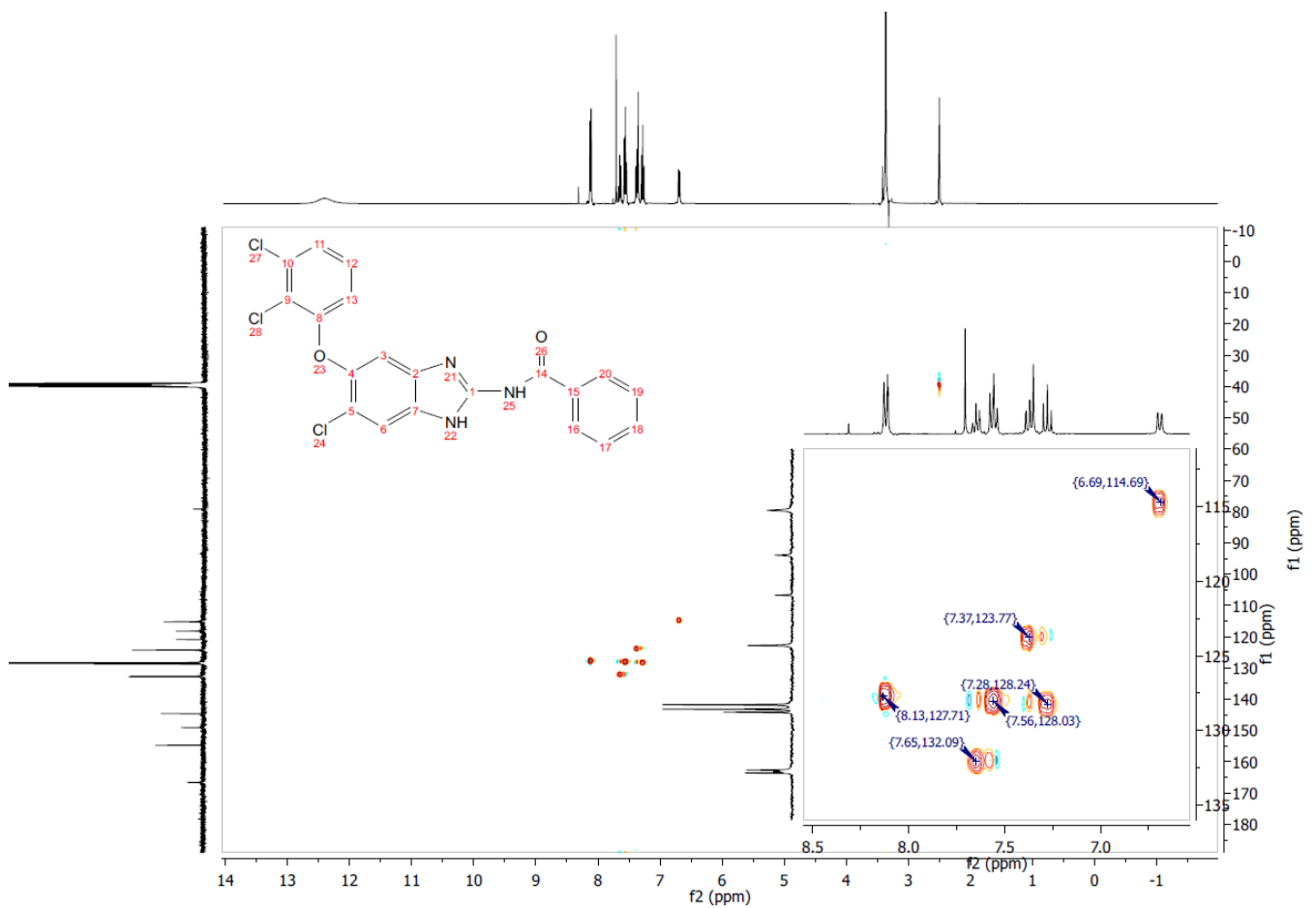
Espectro 15. COSY *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-yl]-4-metoxibenzamida **C-14**.



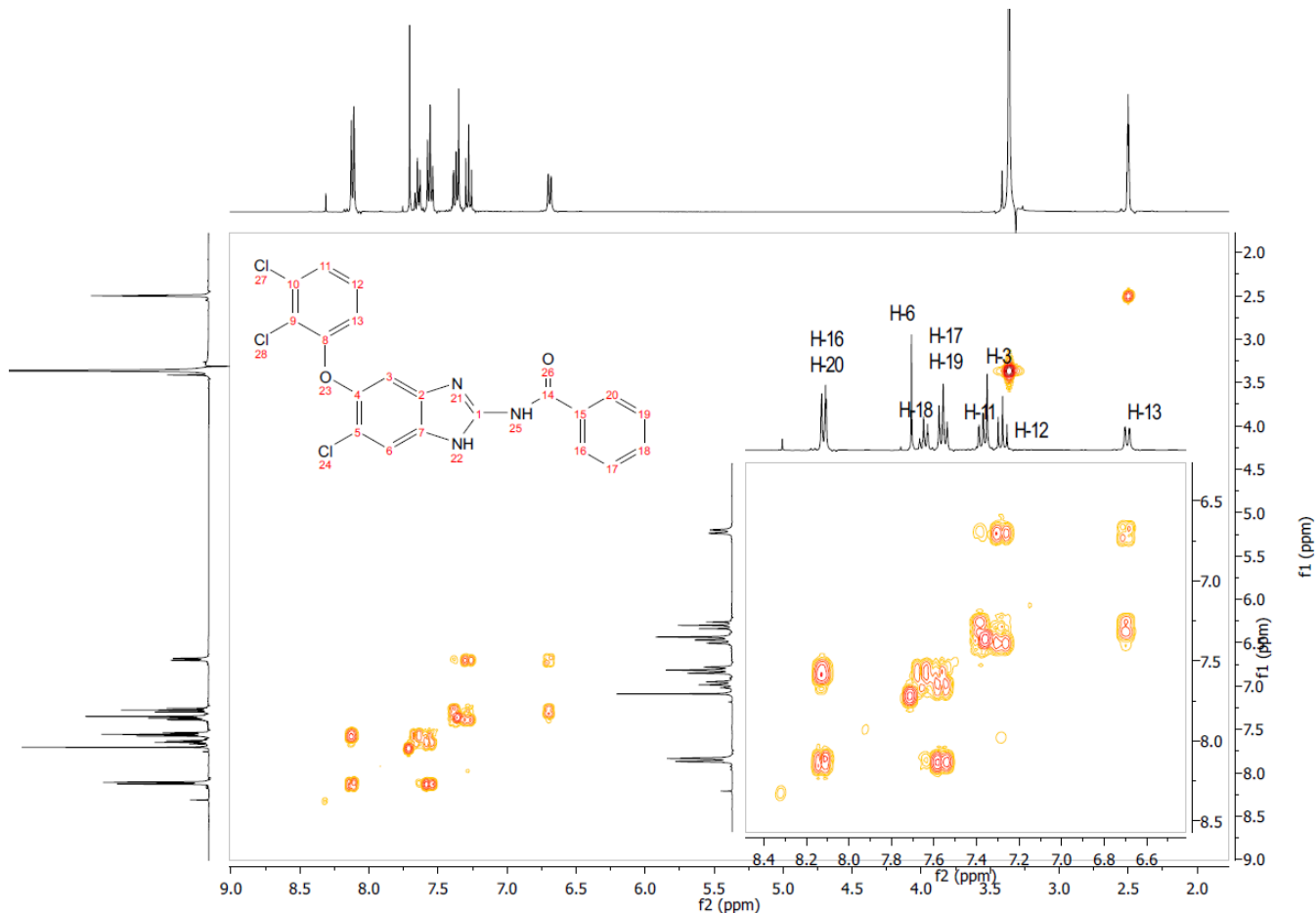
Espectro 16. RMN¹H. *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]benzamida **C-15**.



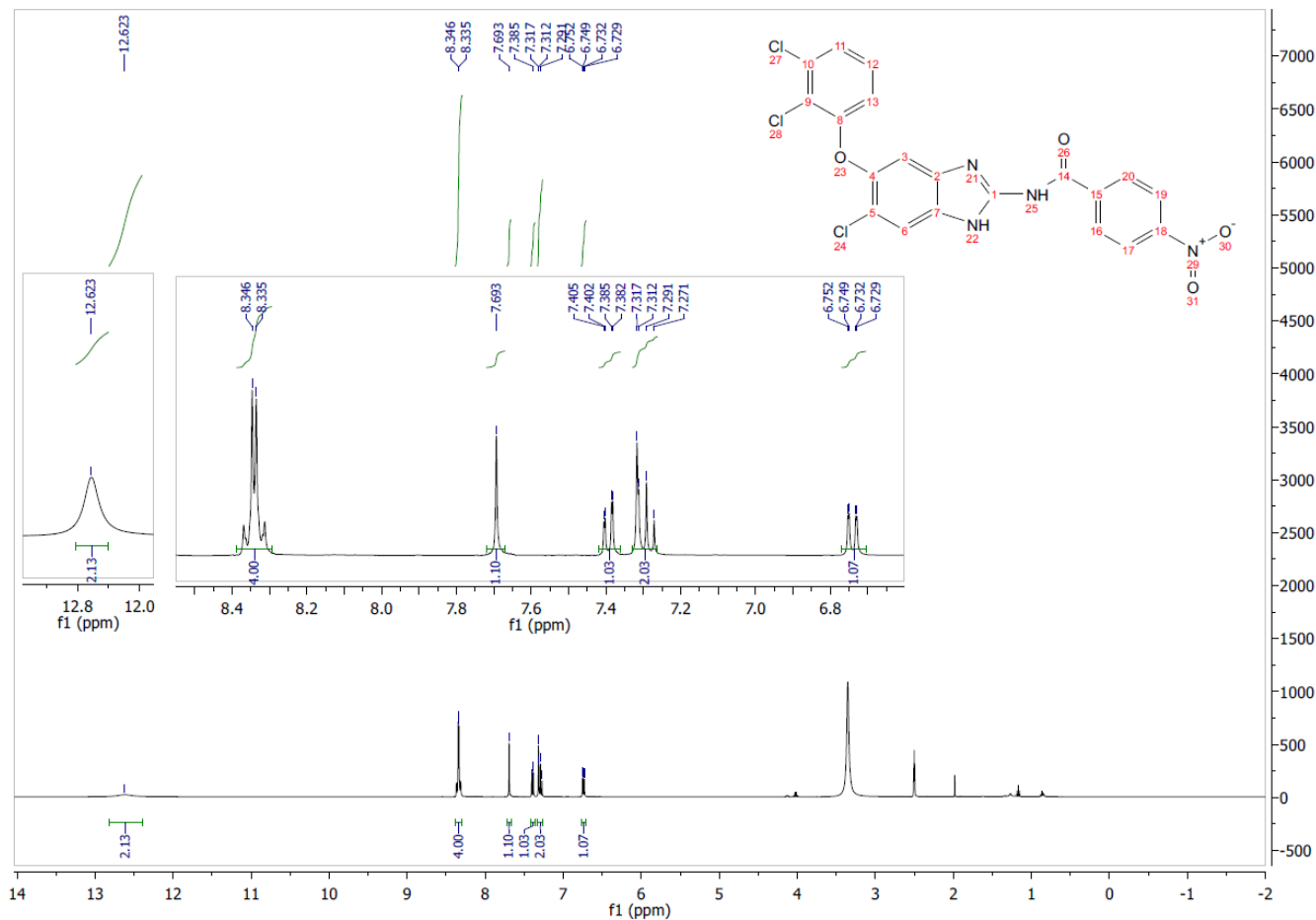
Espectro 17. RMN¹³C. *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxy)-1*H*-benzimidazol-2-il]benzamida C-15.



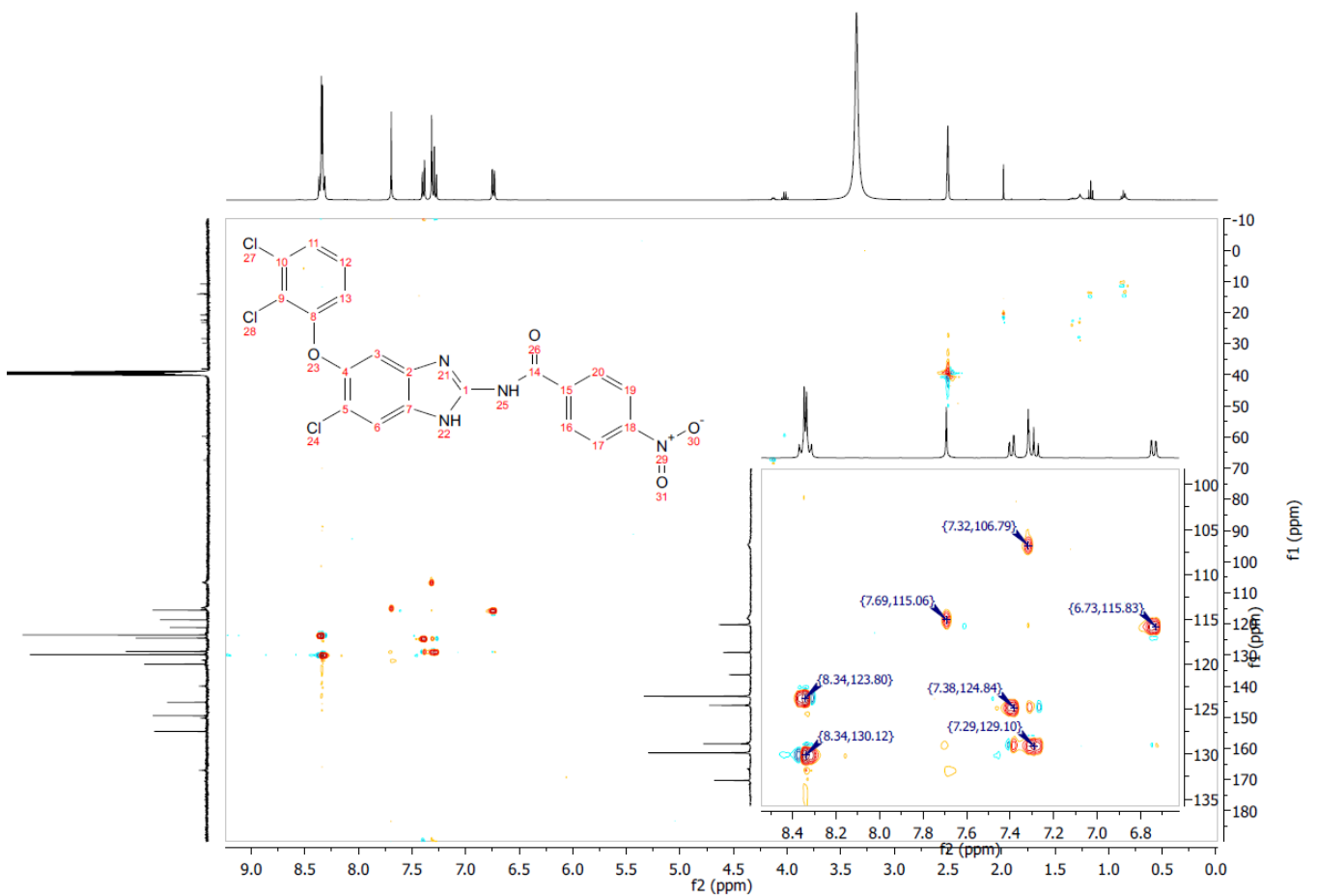
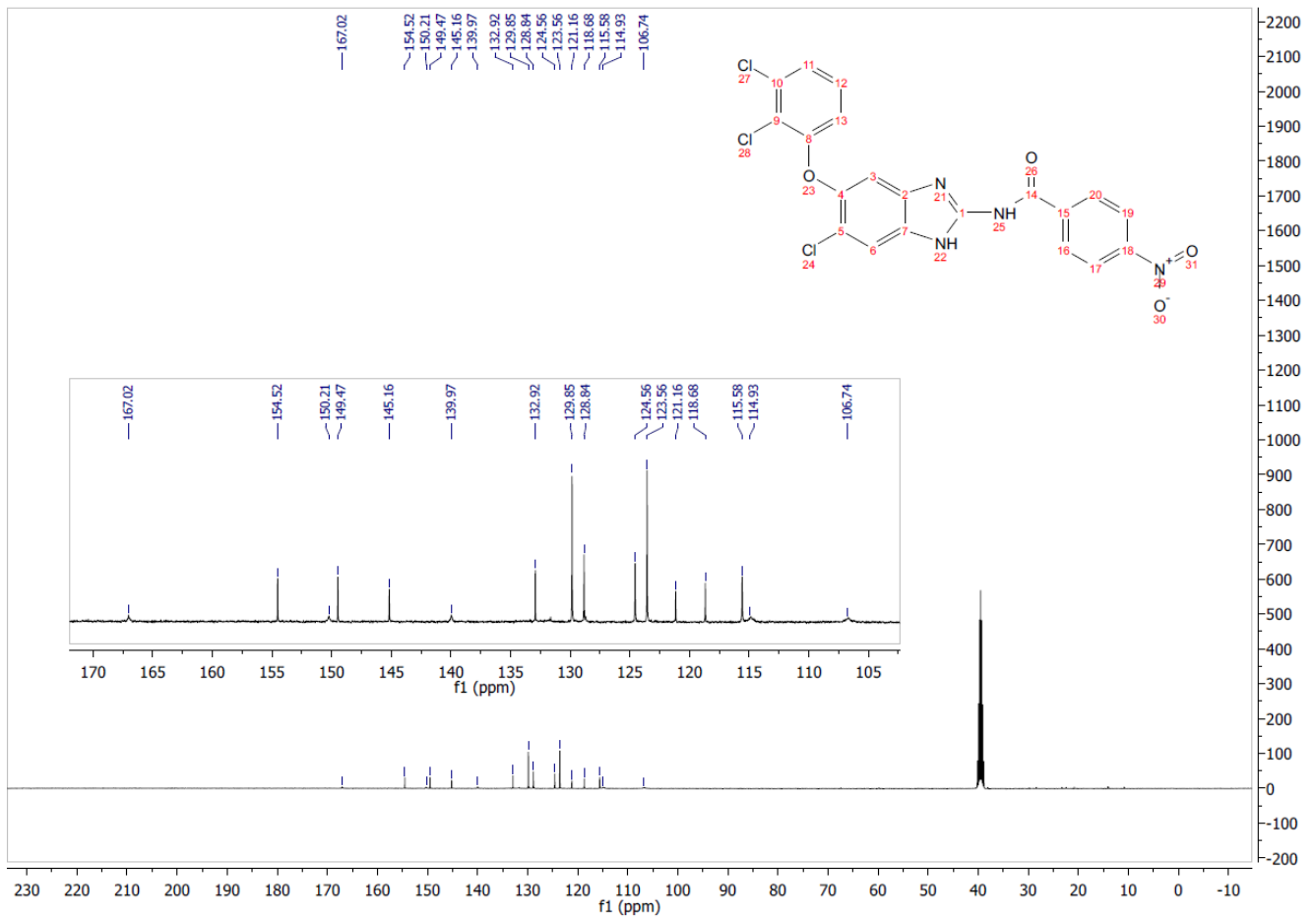
Espectro 18. HSQC. *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxy)-1*H*-benzimidazol-2-il]benzamida C-15.

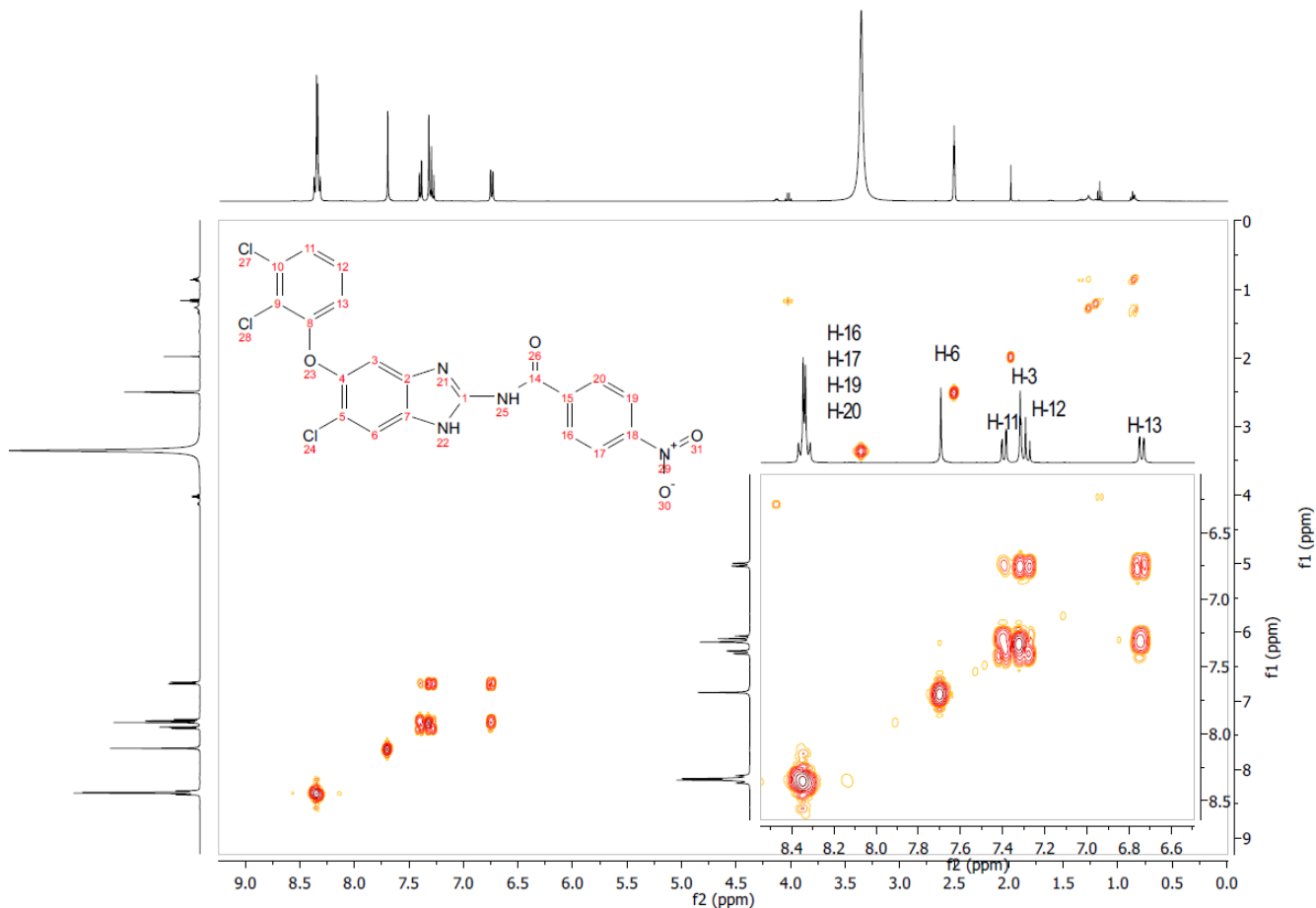


Espectro 19. COSY. *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]benzamida **C-15**.

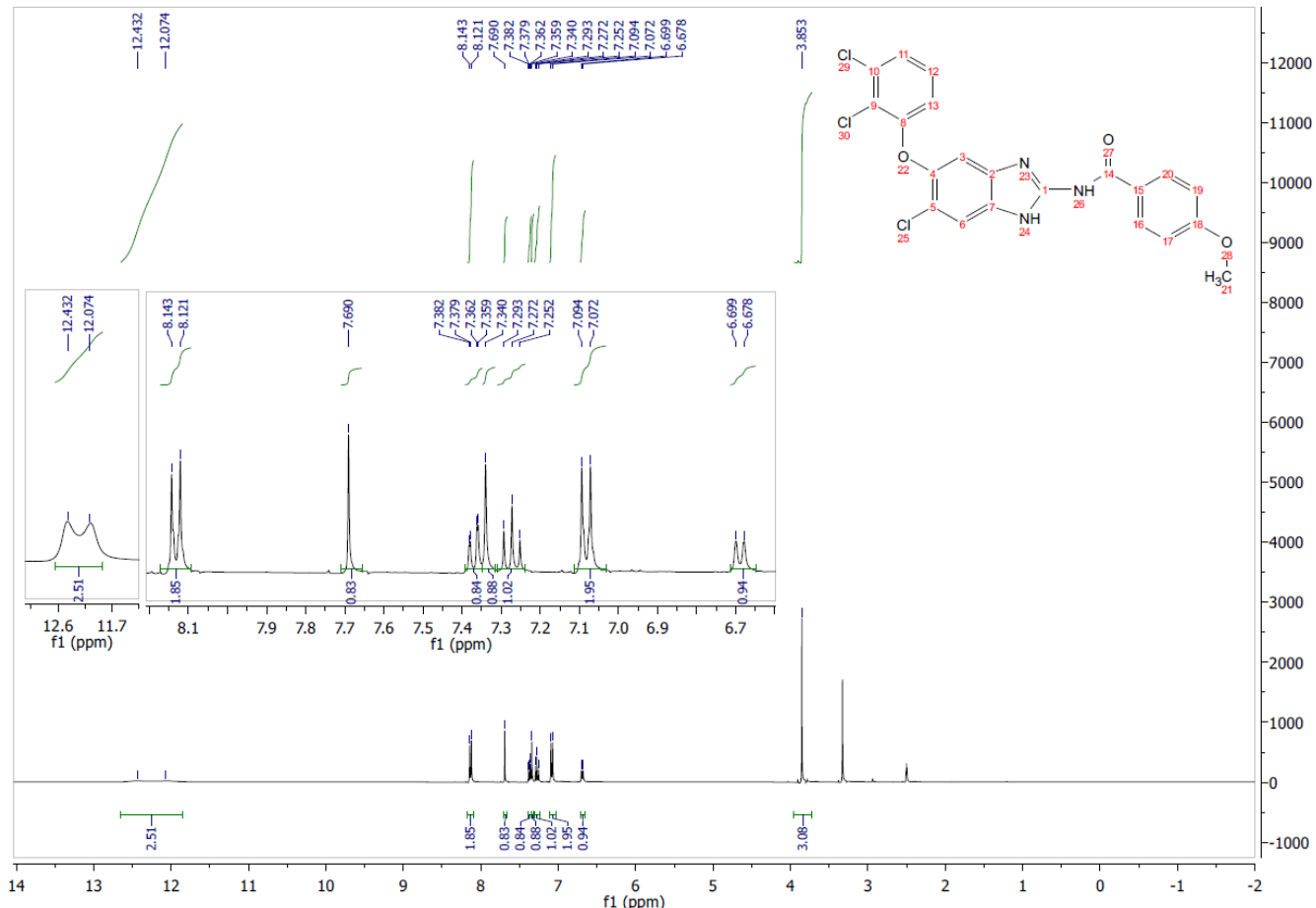


Espectro 20. RMN¹H. *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]-4-nitrobenzamida **C-16**.

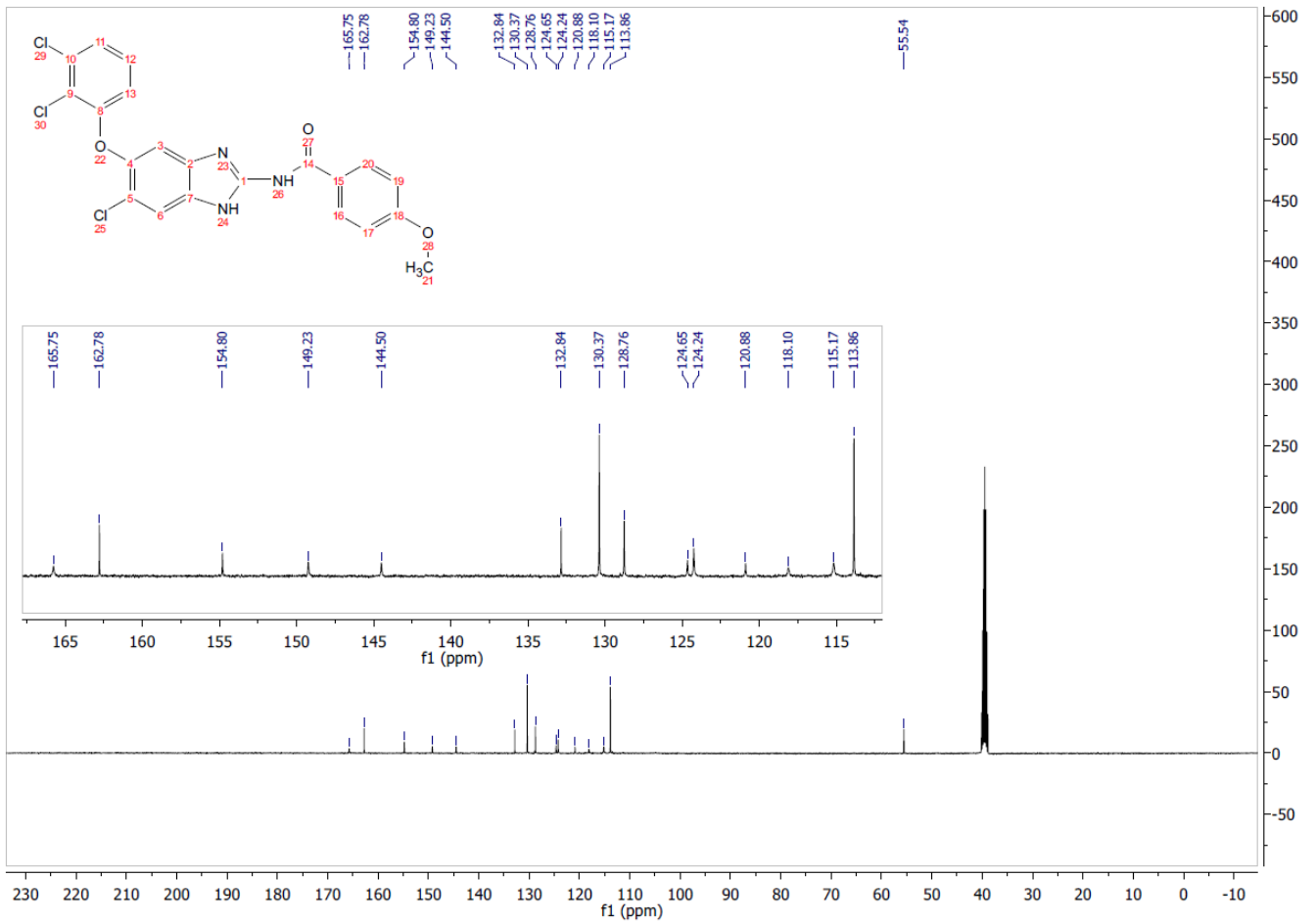




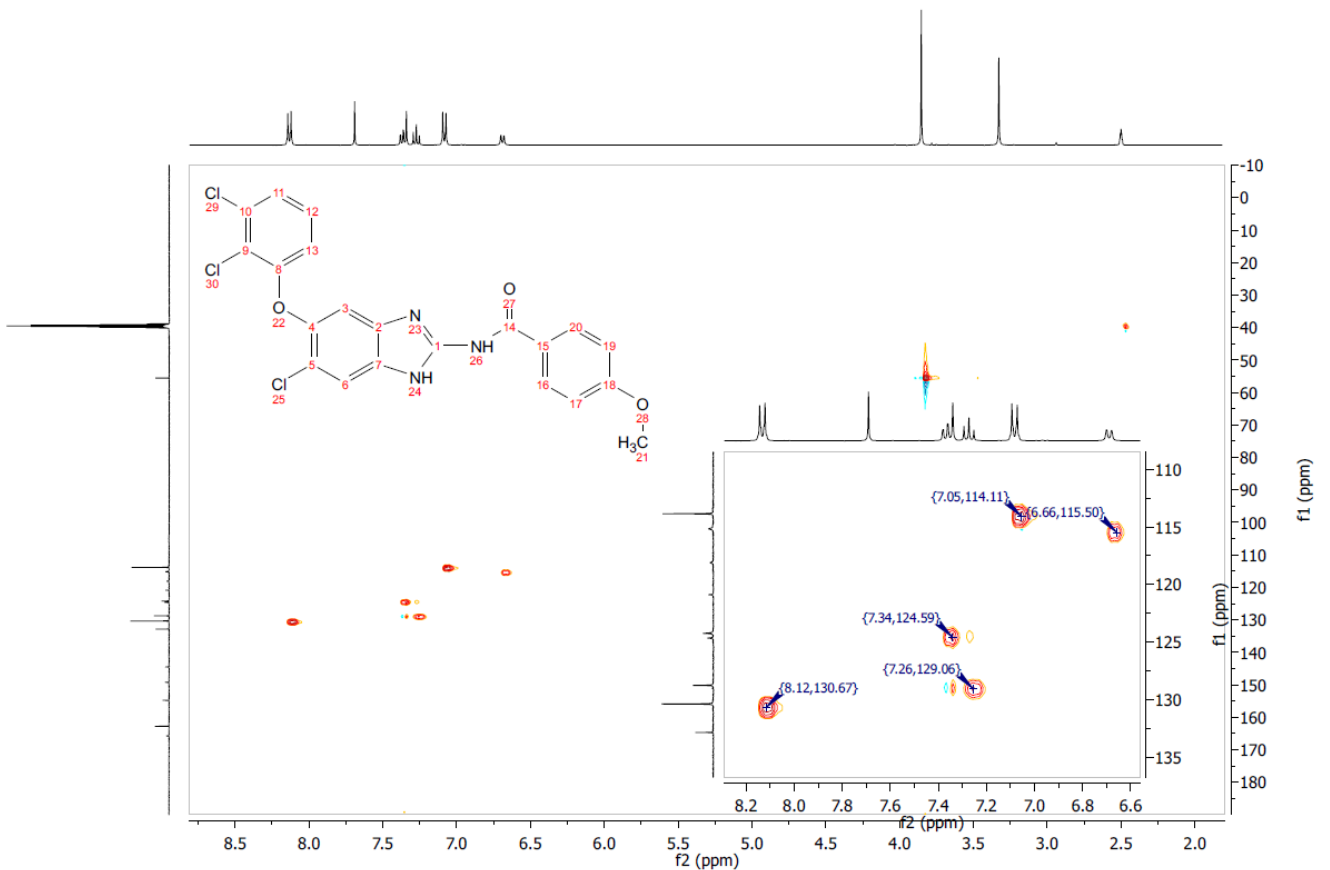
Espectro 23. COSY. *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]-4-nitrobenzamida **C-16**.



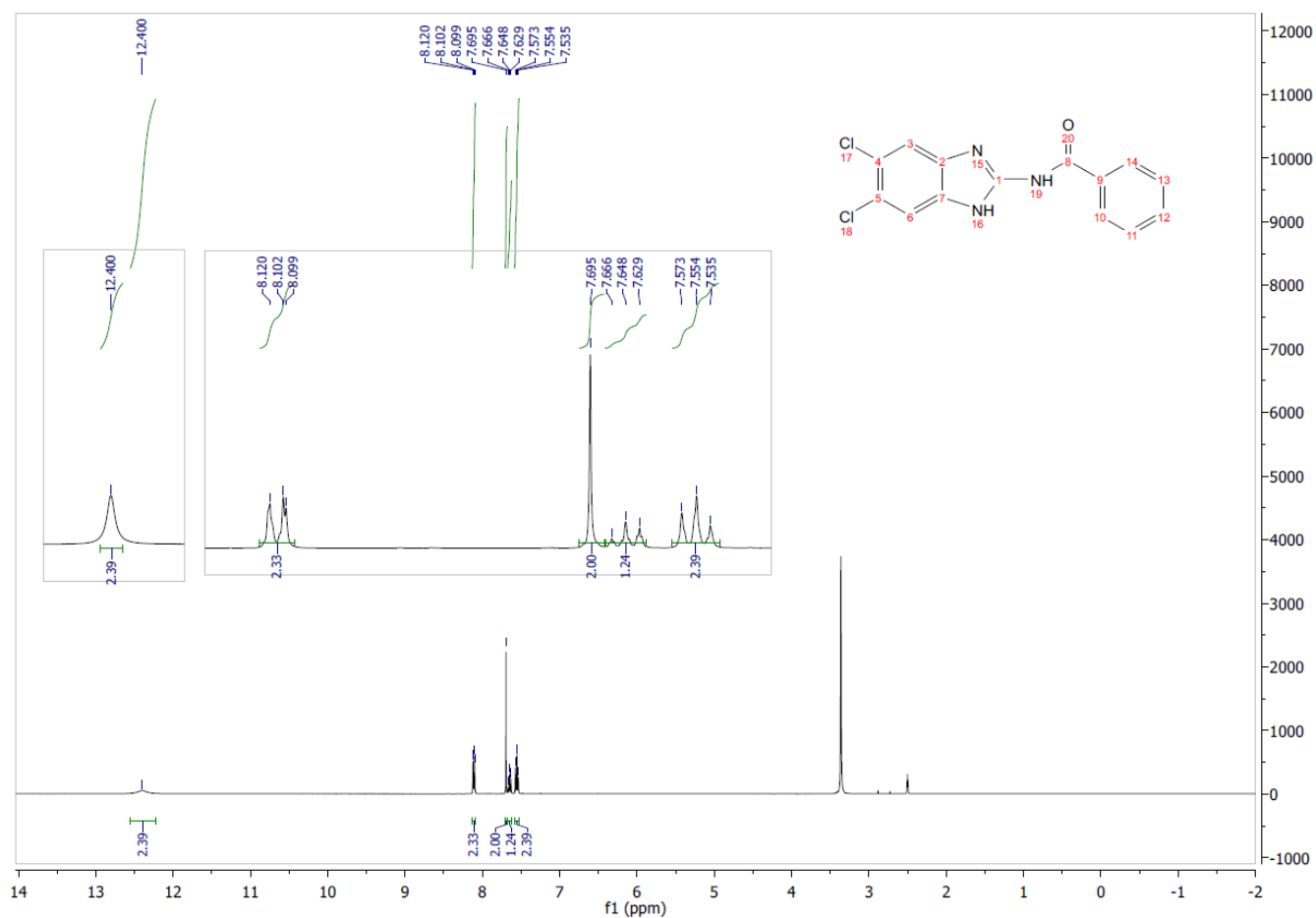
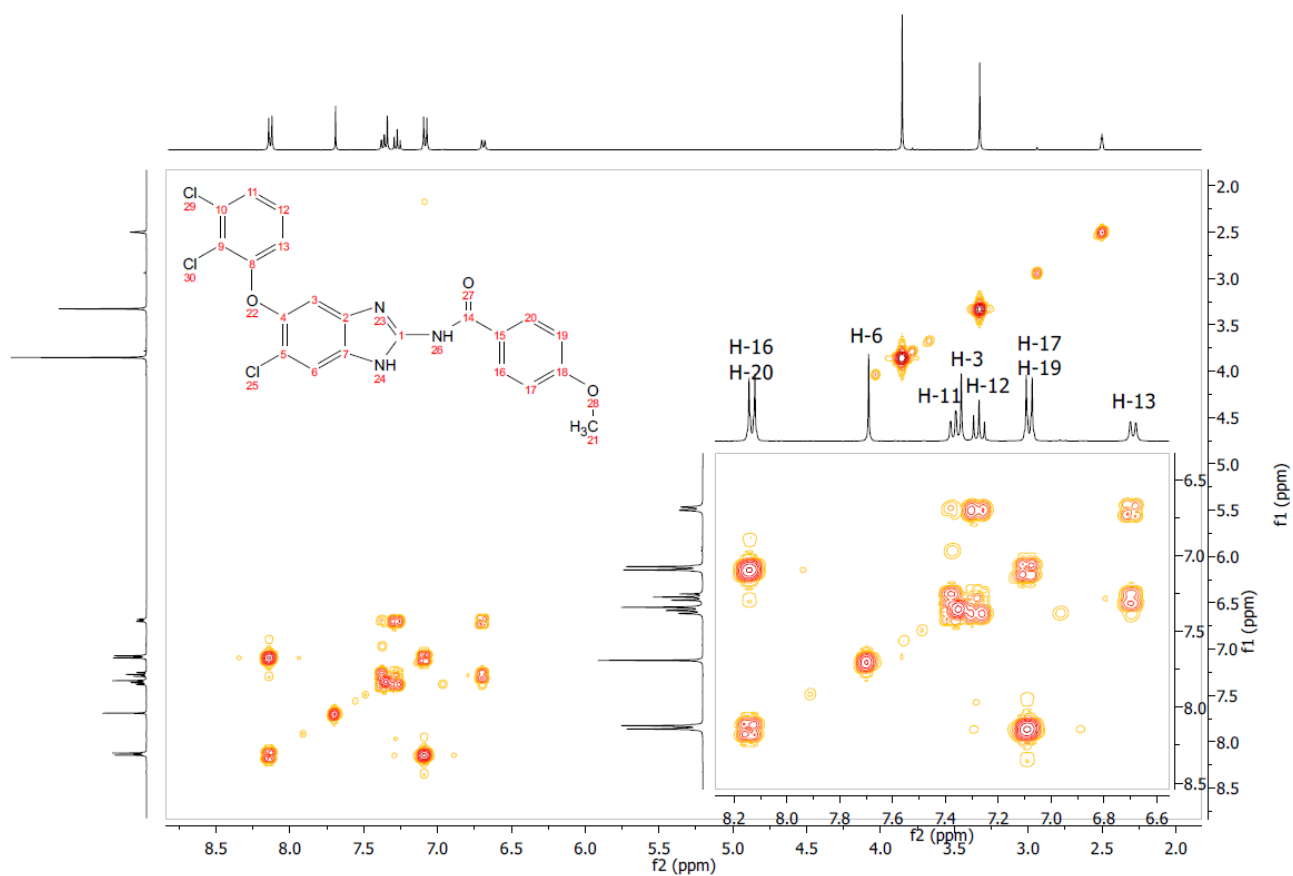
Espectro 24. RMN¹H *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]-4-nitrobenzamida **C-17**.

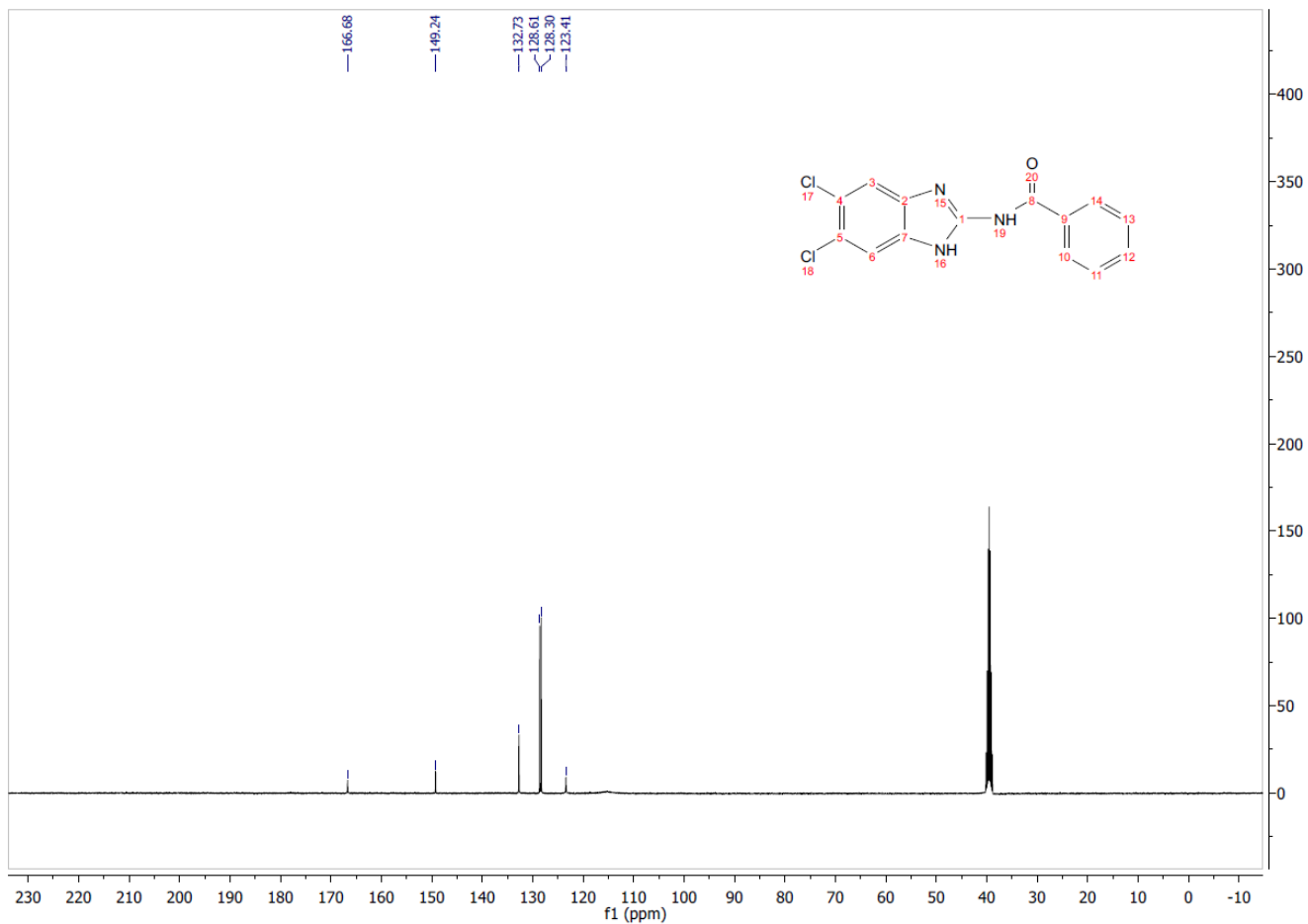


Espectro 25. RMN¹³C N-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-4-nitrobenzamida **C-17**.

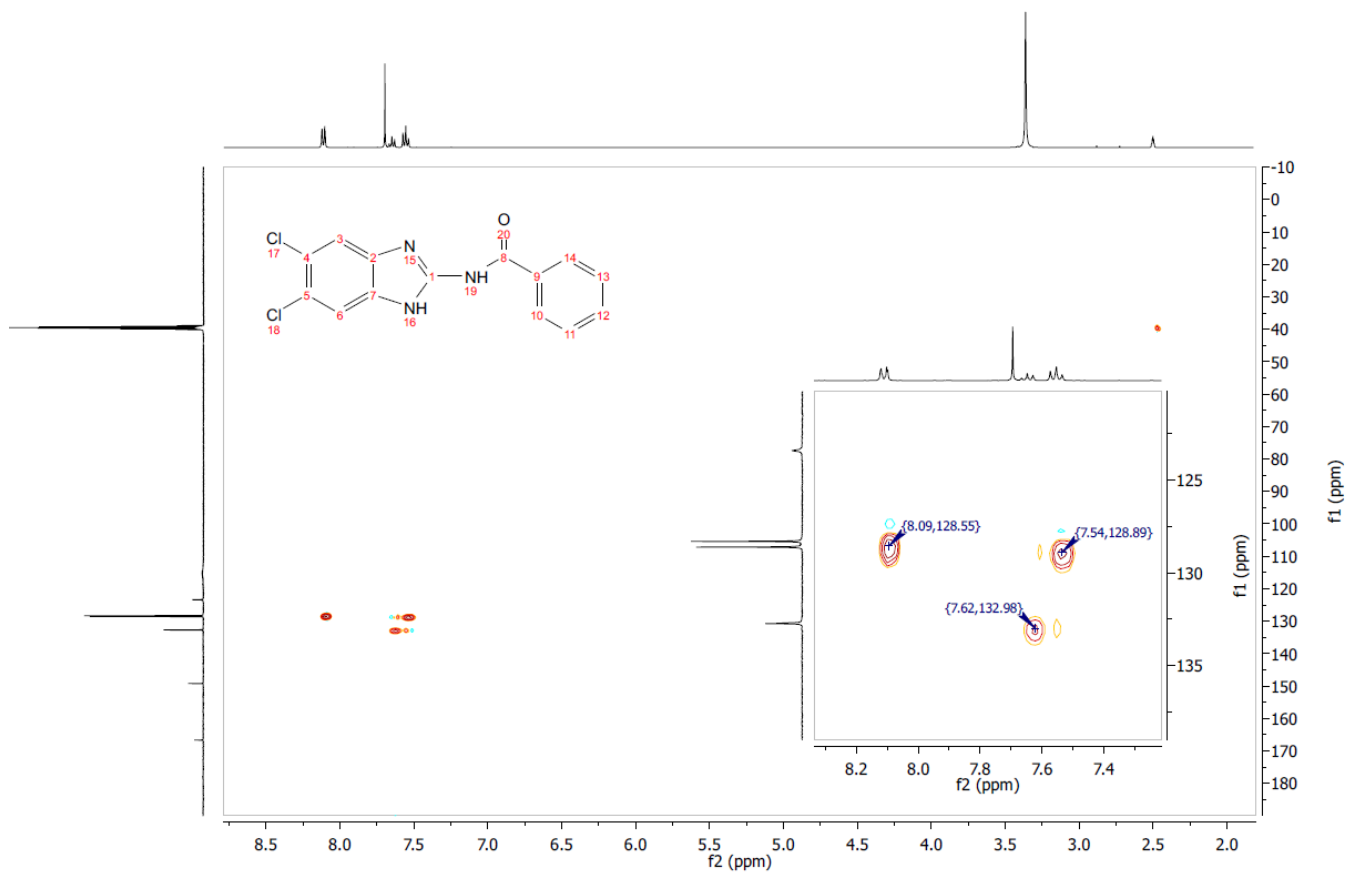


Espectro 26. HSQC N-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-4-nitrobenzamida **C-17**.

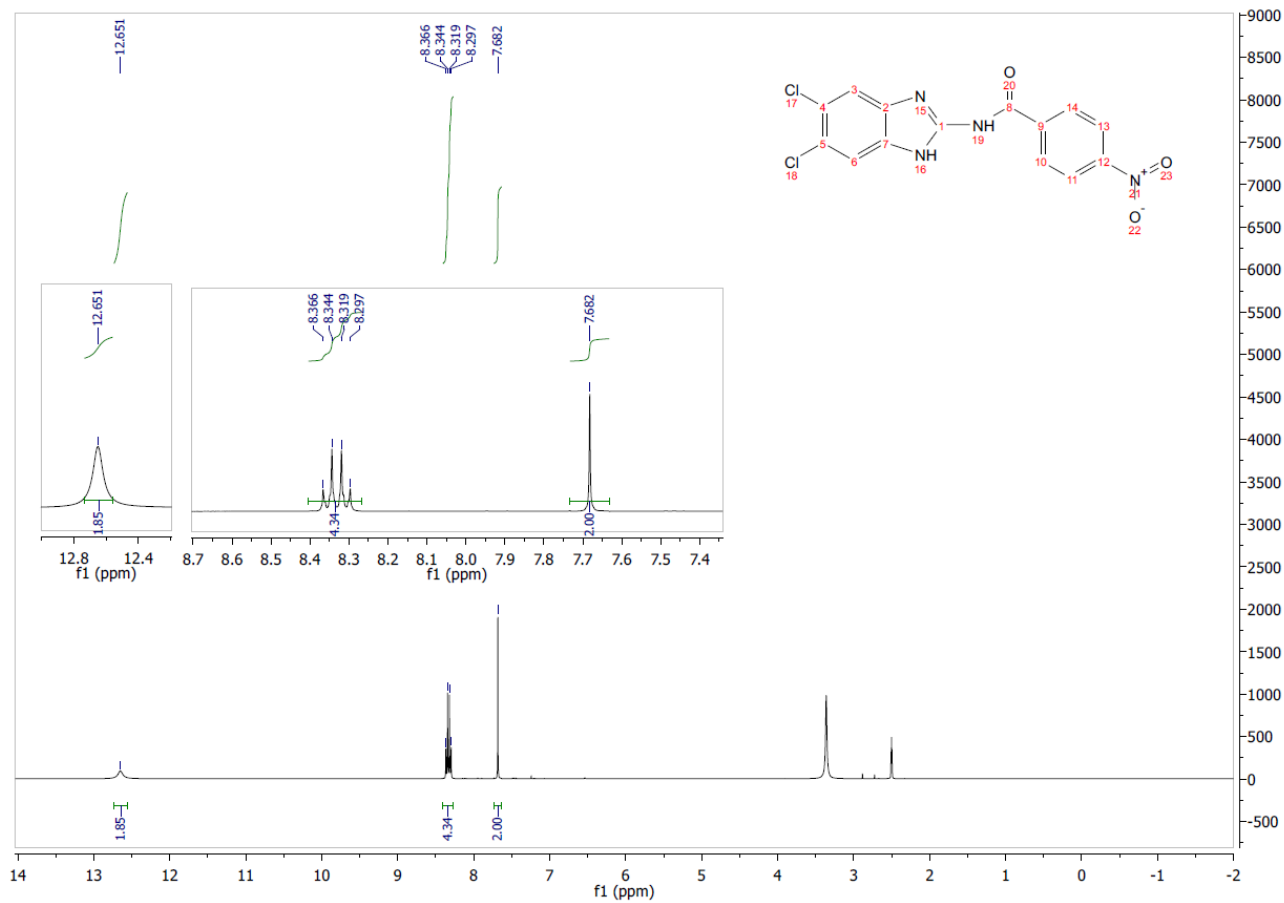
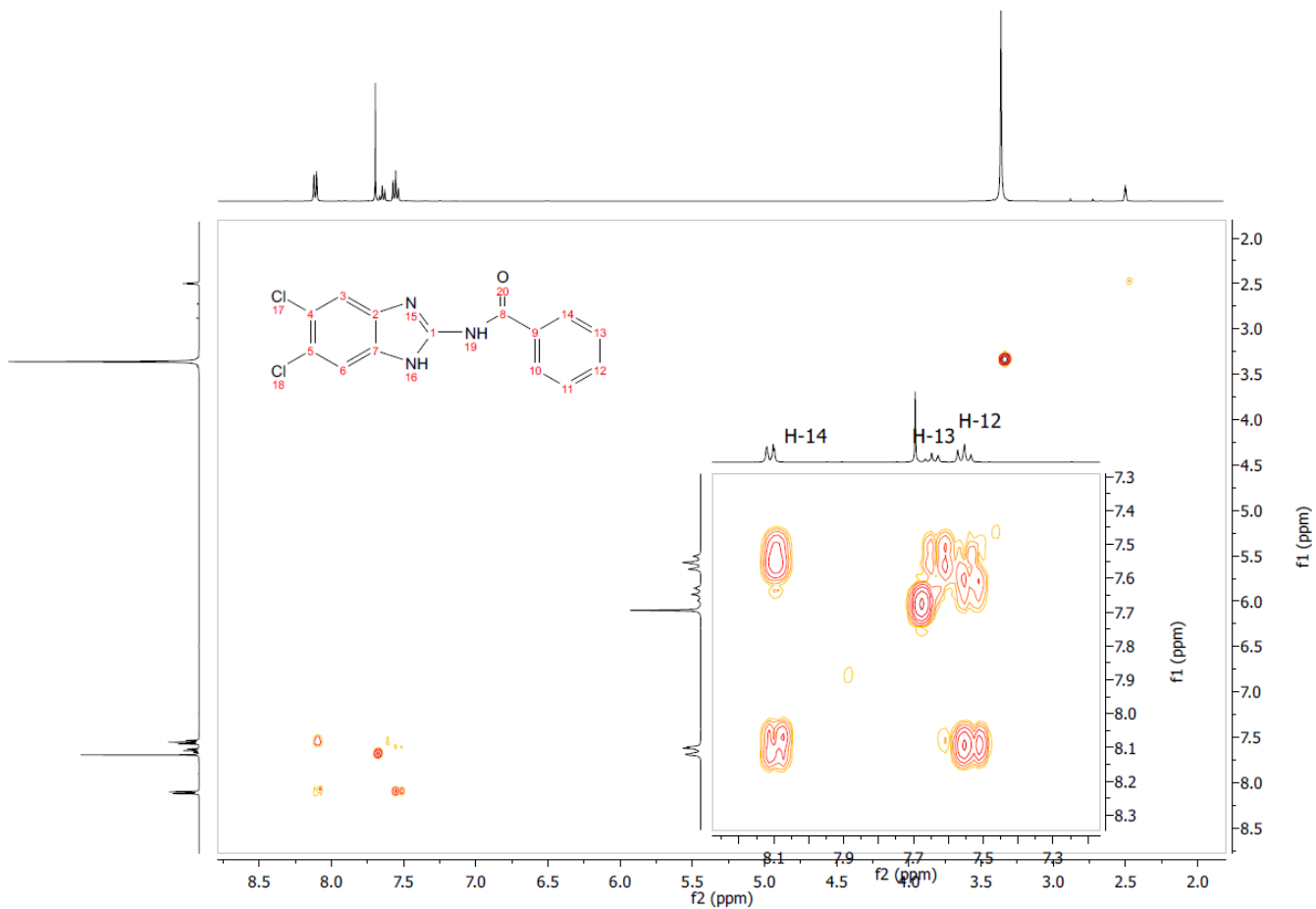


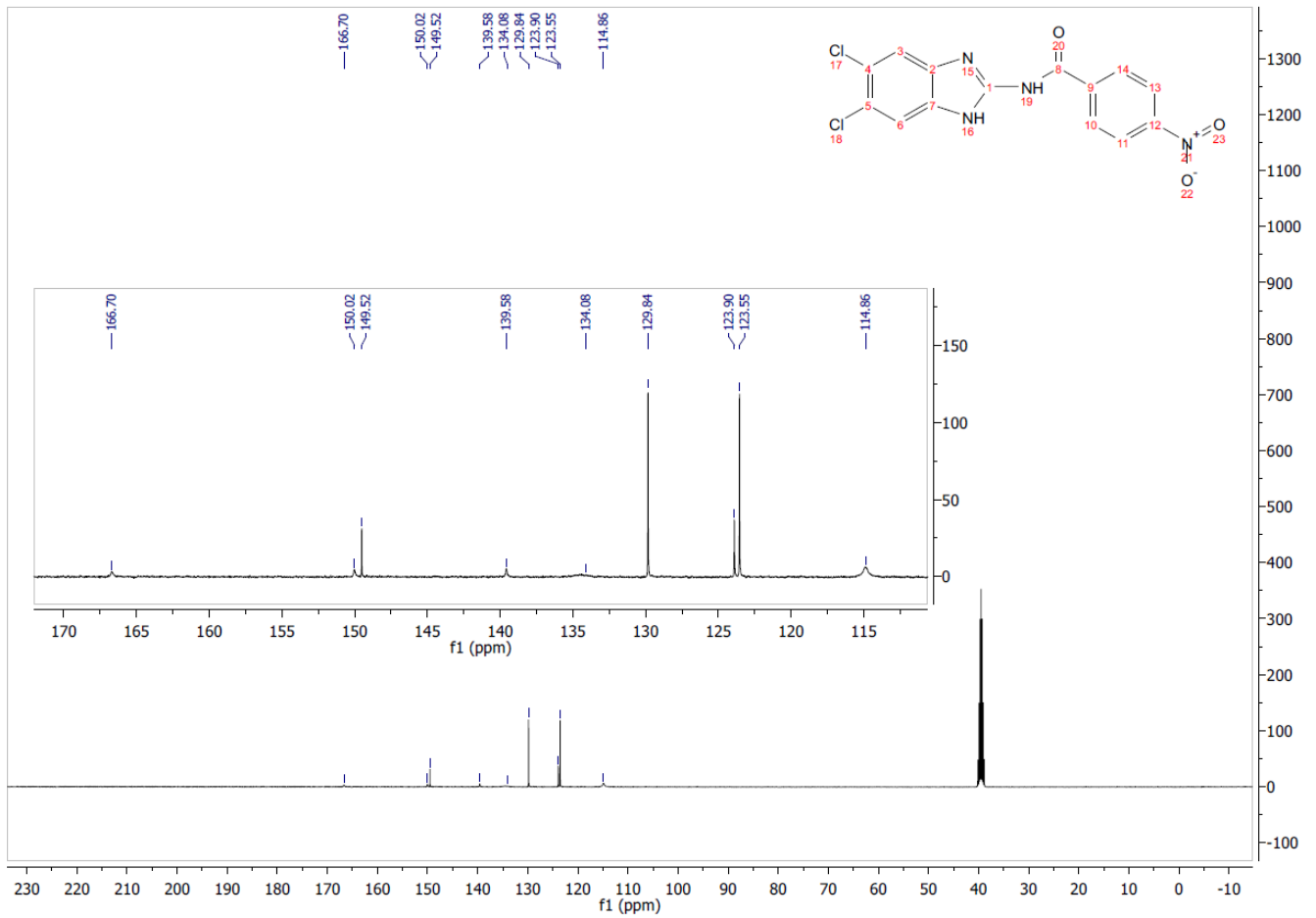


Espectro 29. RMN¹³C. *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)benzamida **C-18**.

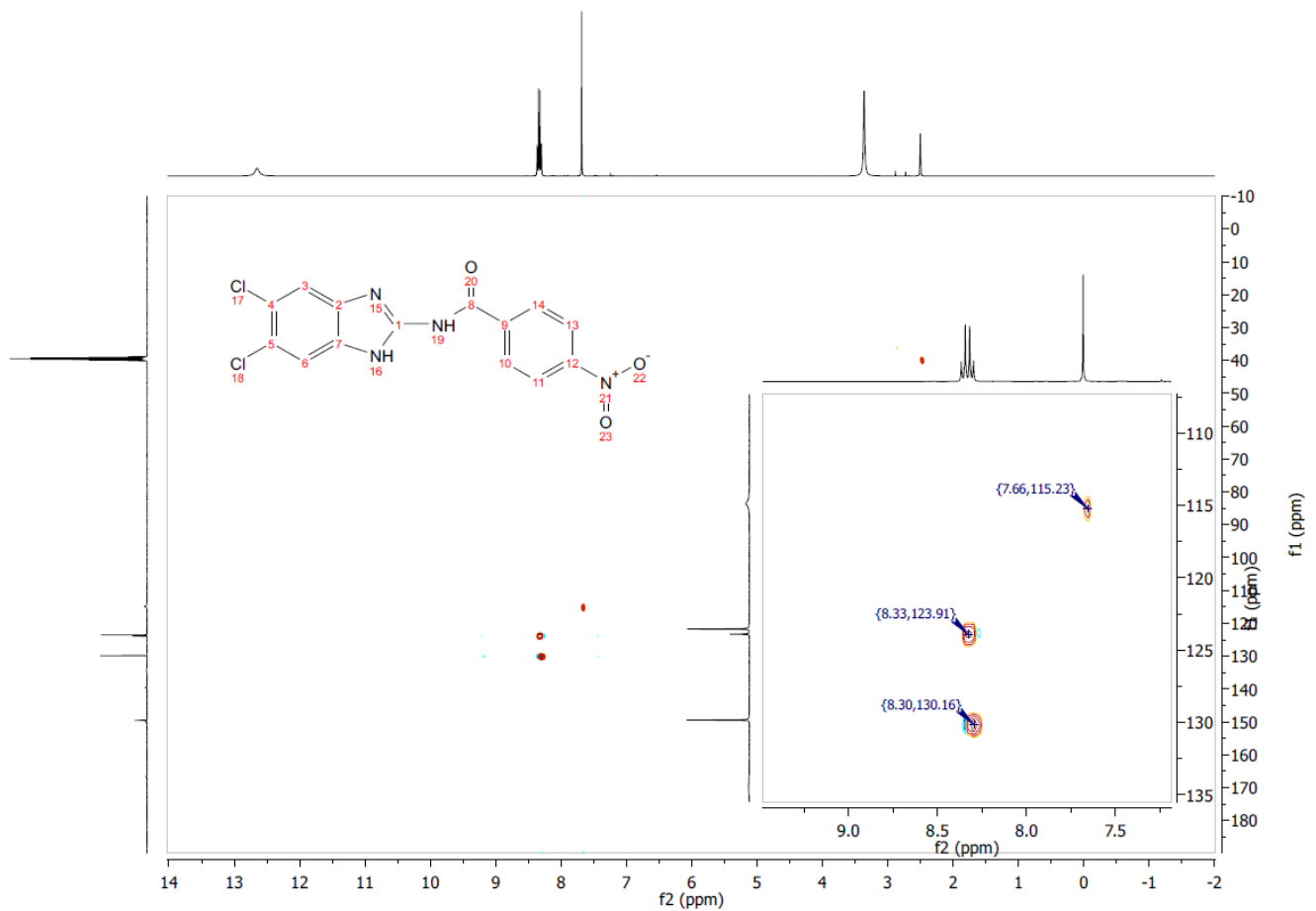


Espectro 30. HSQC. *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)benzamida **C-18**.

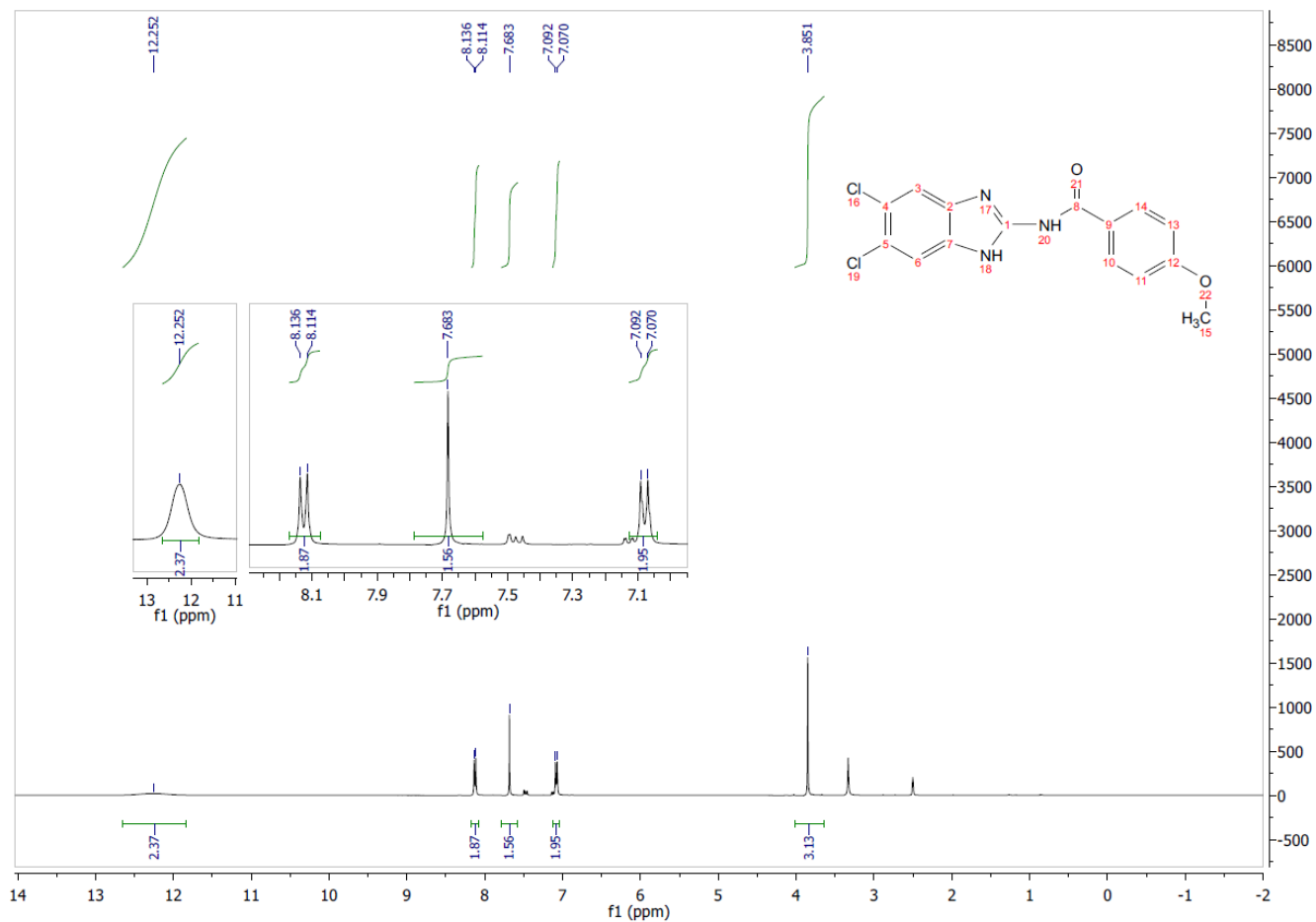




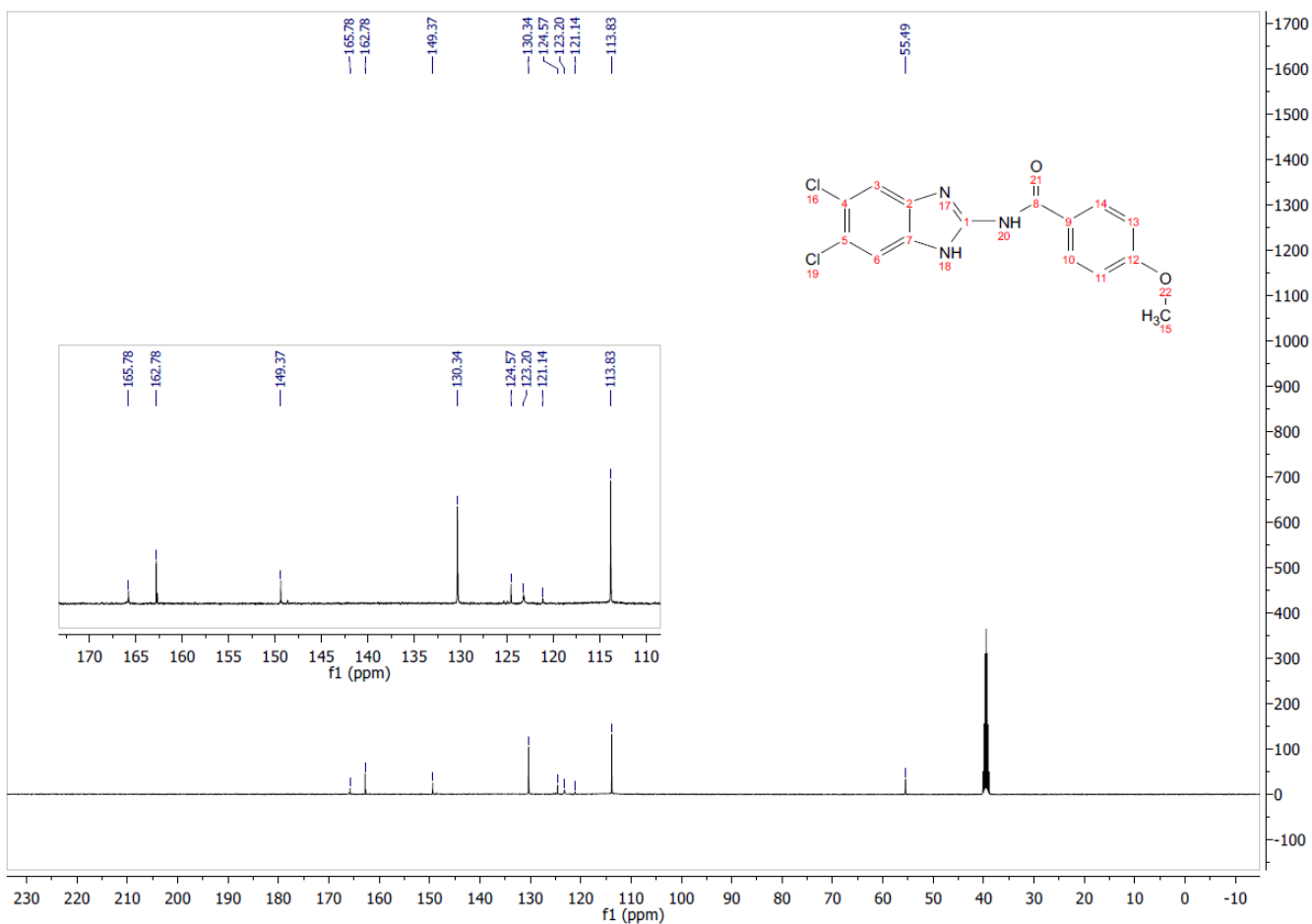
Espectro 33. RMN ^{13}C . *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-4-nitrobenzamida C-19.



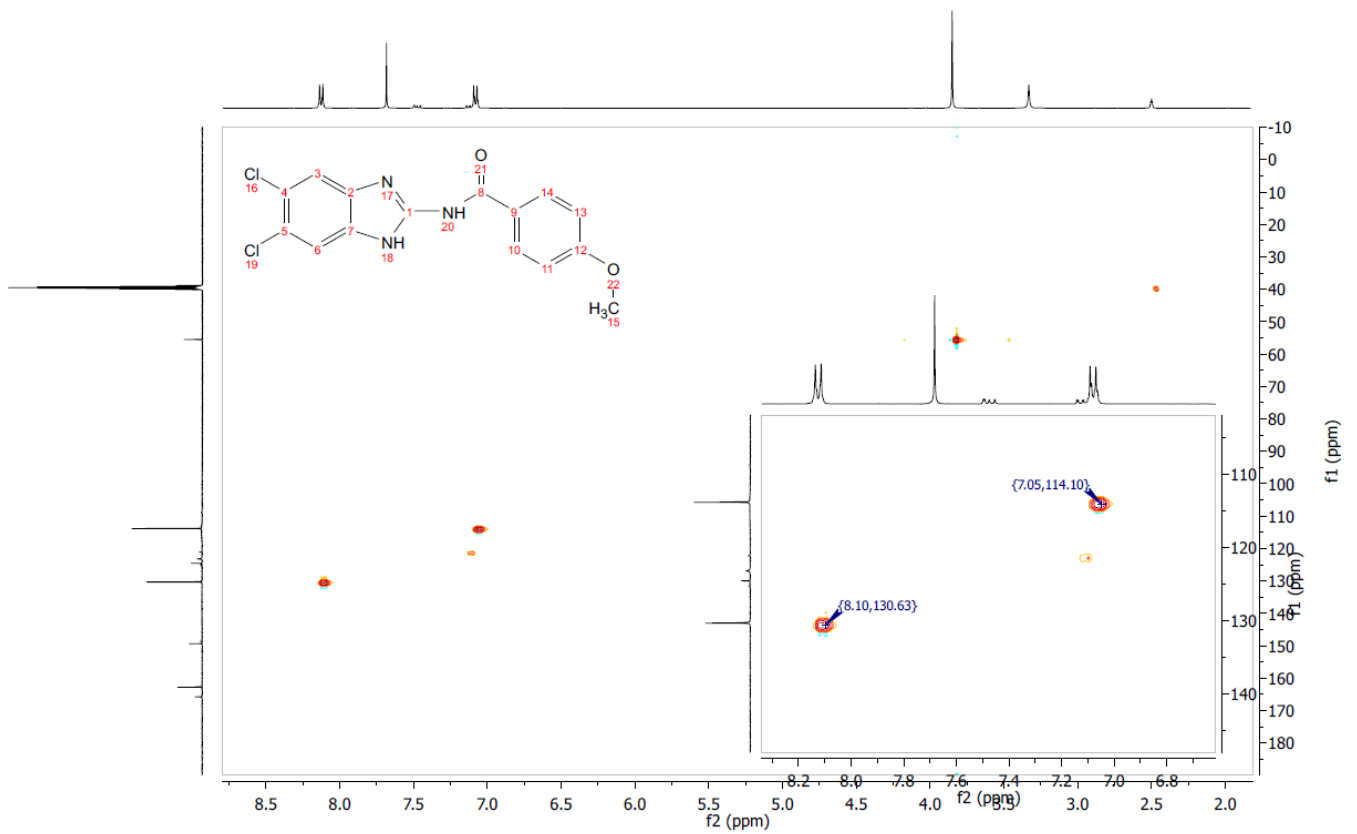
Espectro 34. HSQC. *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-4-nitrobenzamida C-19.



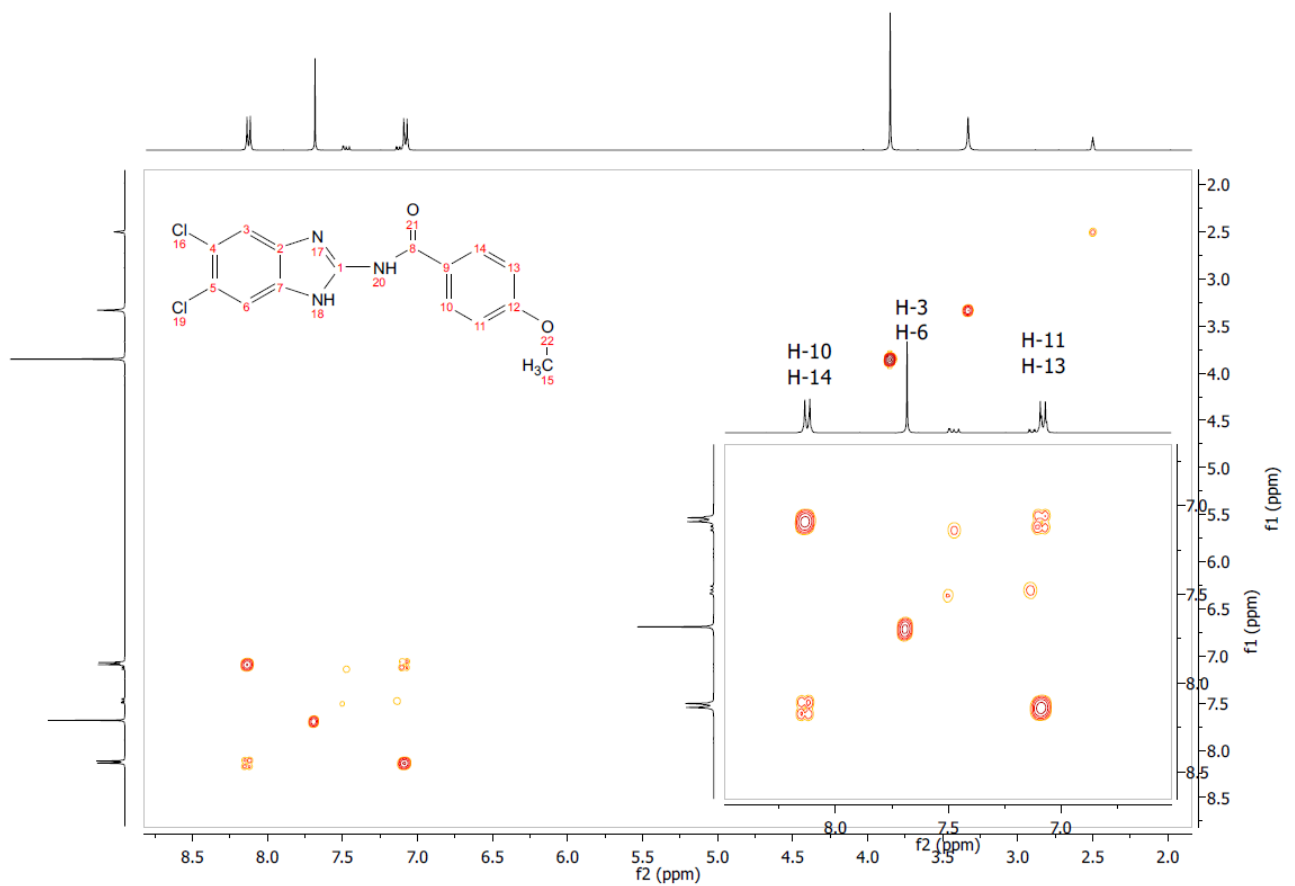
Espectro 35. RMN¹H *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-4-metoxibenzamida C-20.



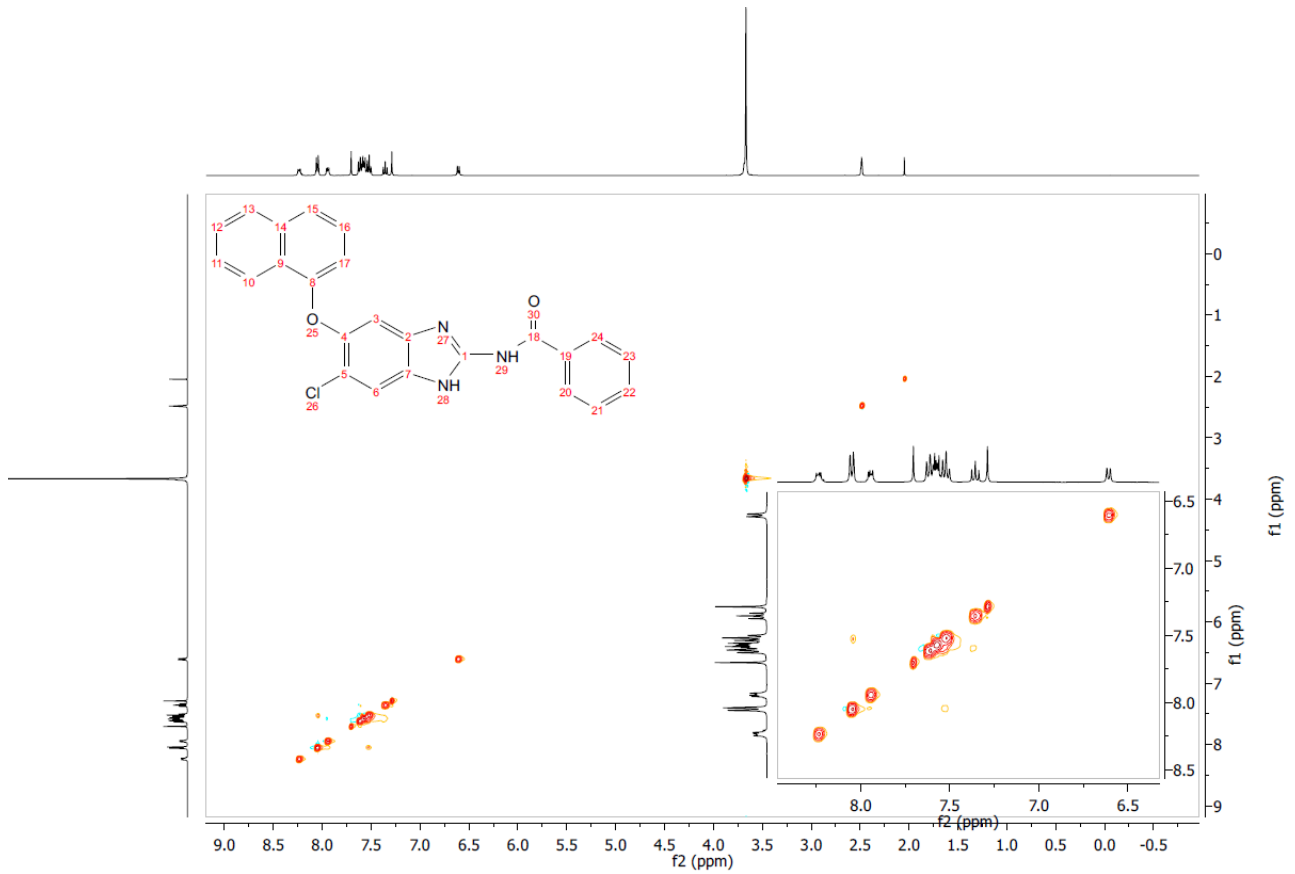
Espectro 36. RMN¹³C *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-4-metoxibenzamida C-20.



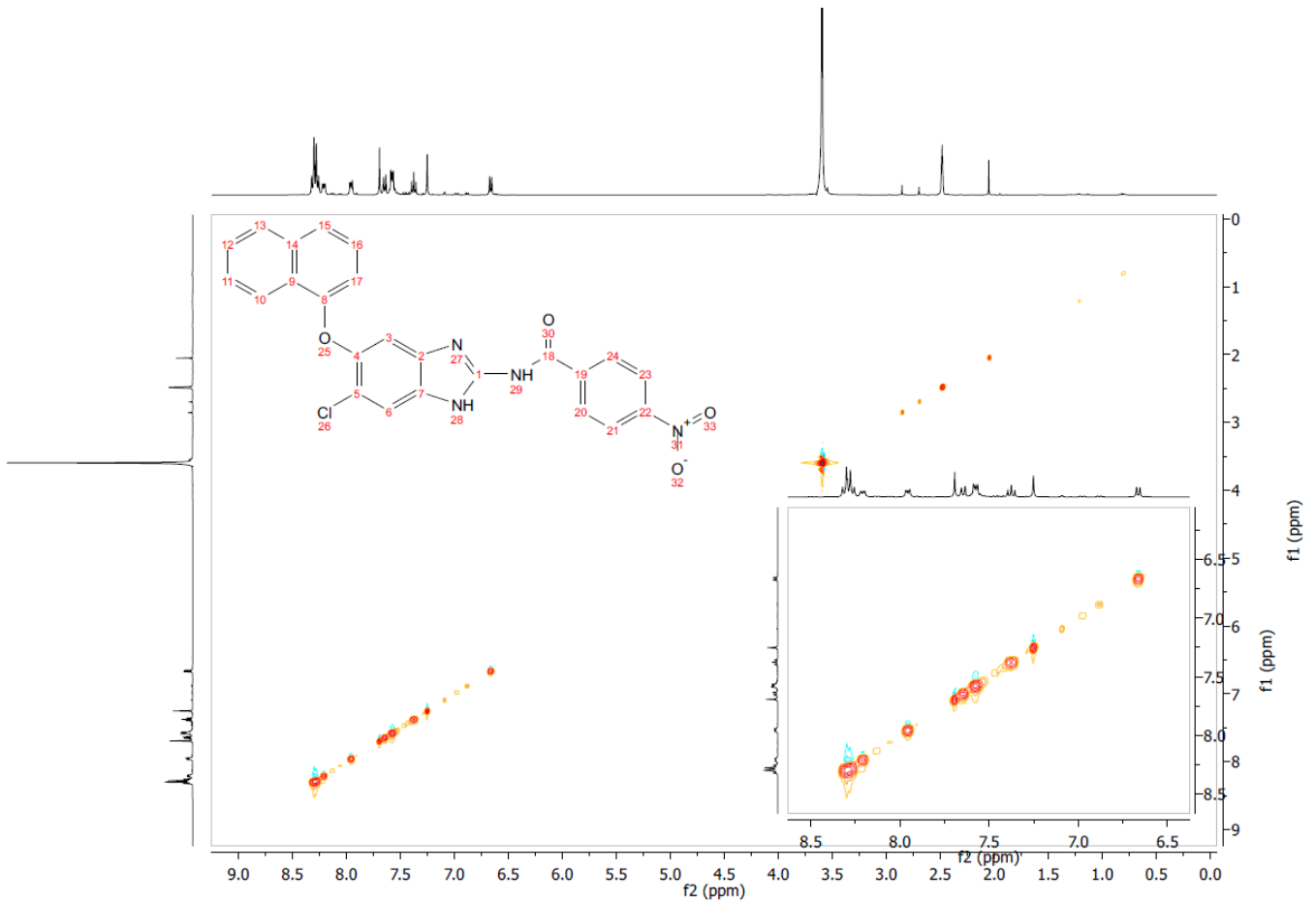
Espectro 37. HSQC *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-4-metoxibenzamida C-20.



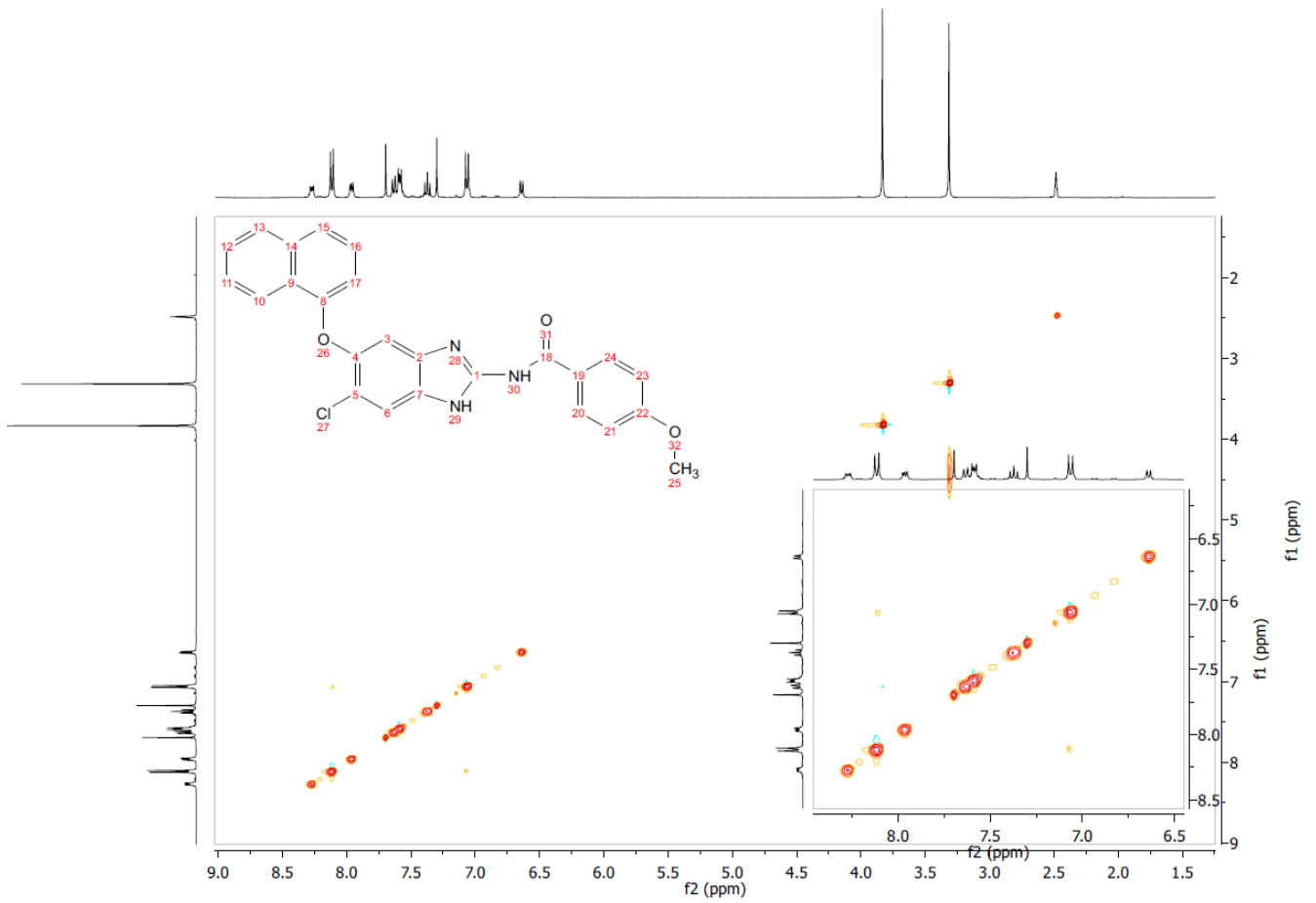
Espectro 38. COSY *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-4-metoxibenzamida C-20.



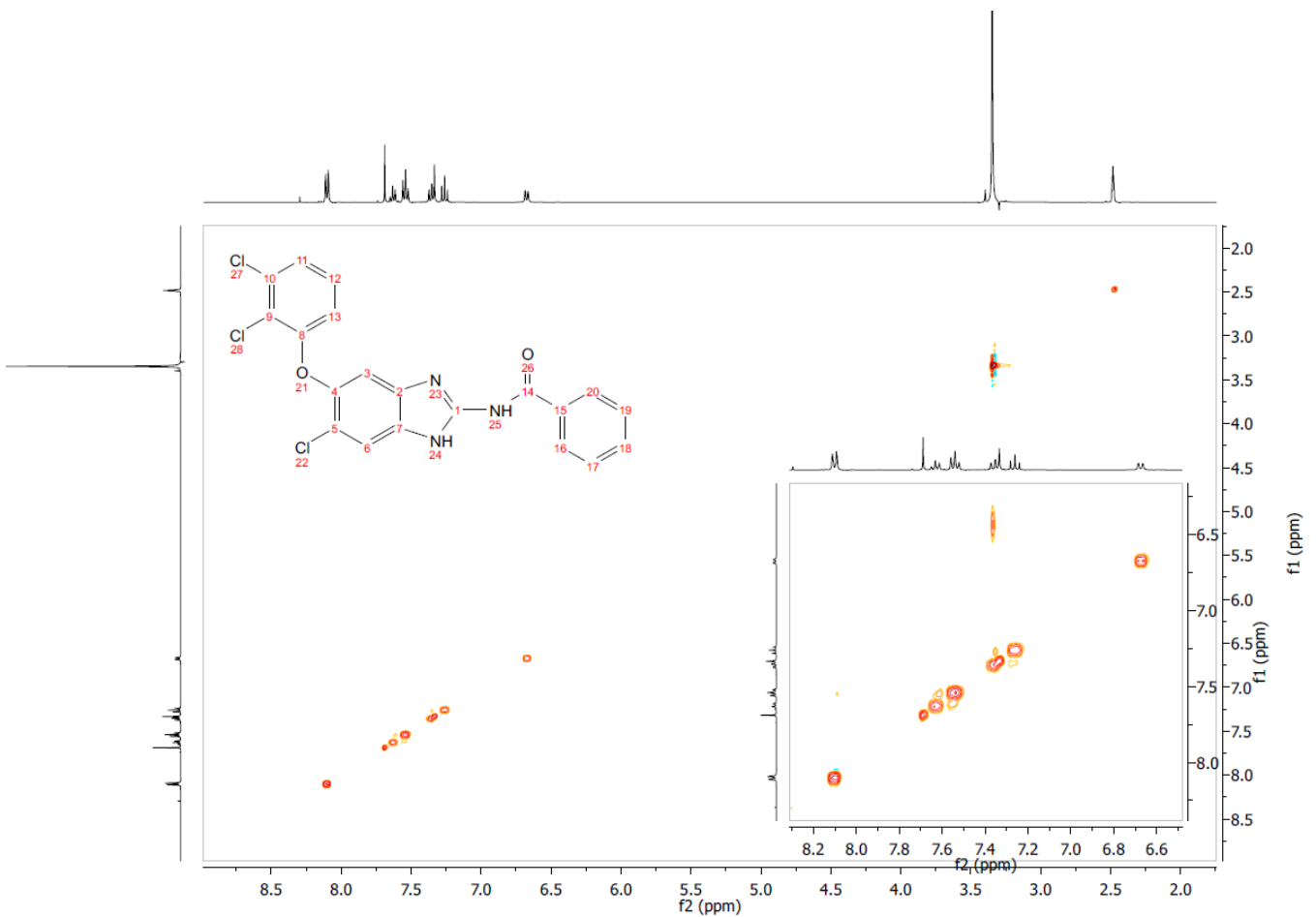
Espectro 39. NOESY *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-il] benzamida **C-12**



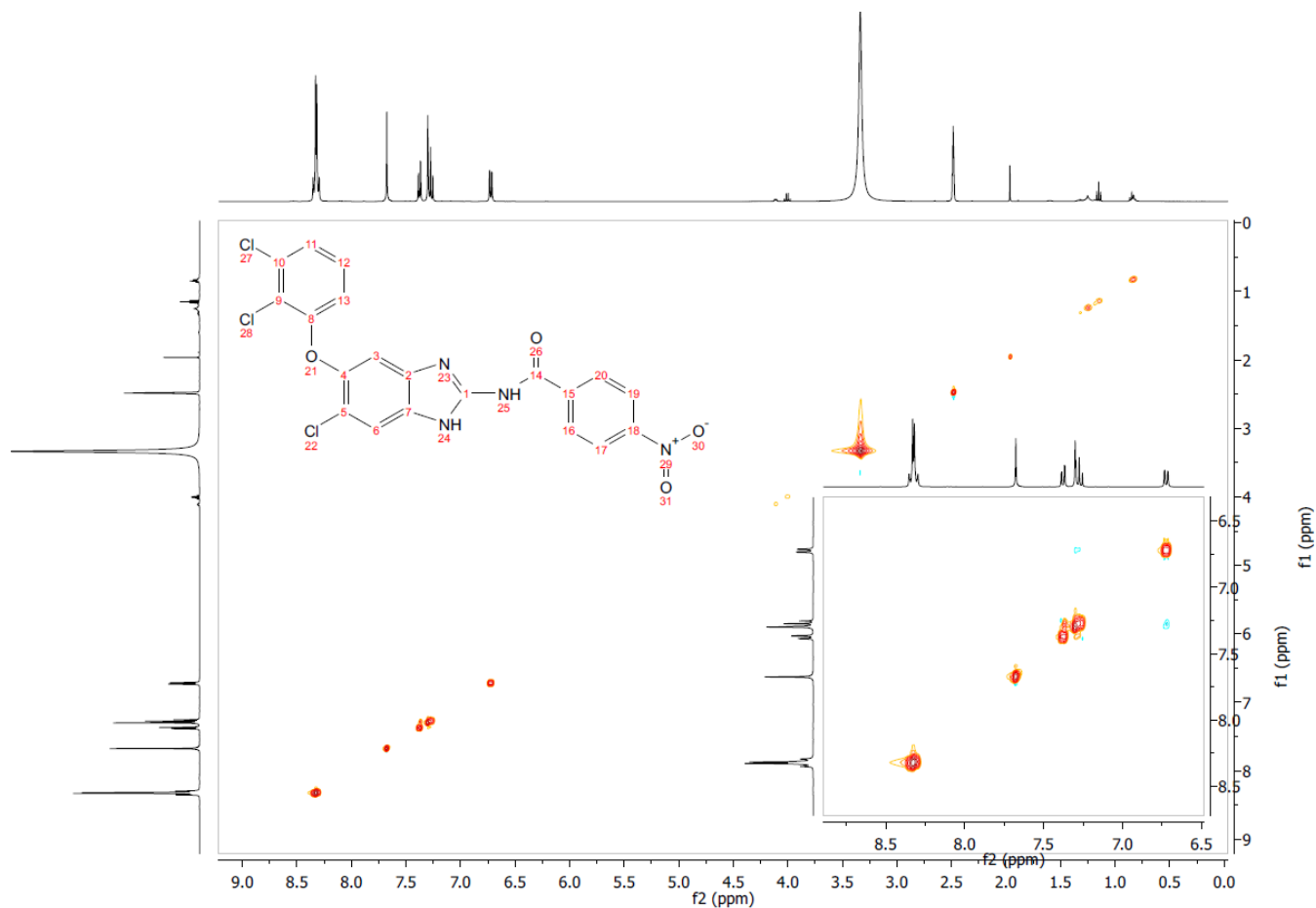
Espectro 40. NOESY *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-yl]-4-nitrobenzamida **C-13**



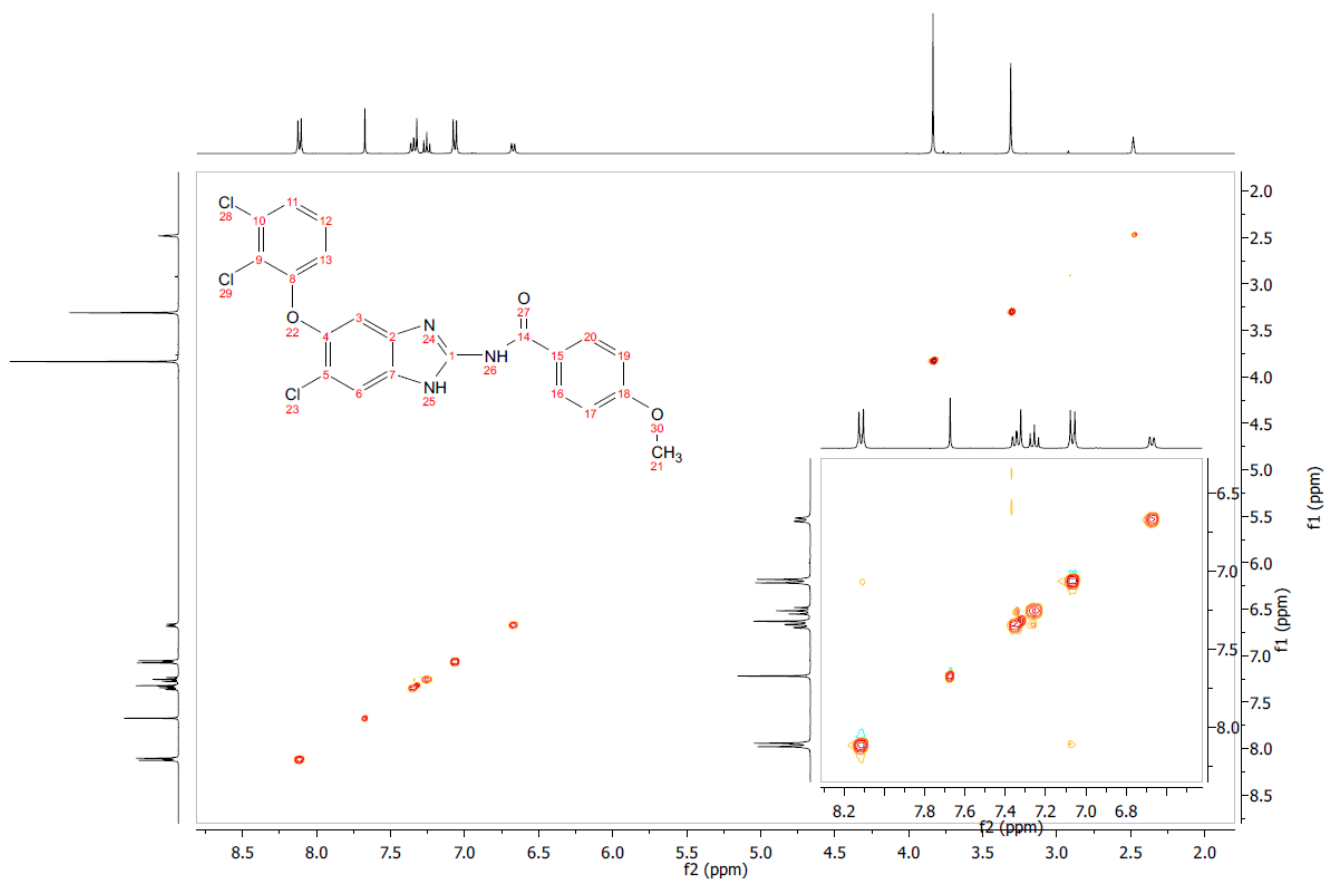
Espectro 41. NOESY *N*-[6-cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1*H*-bencimidazol-2-yl]-4-metoxibenamida **C-14**



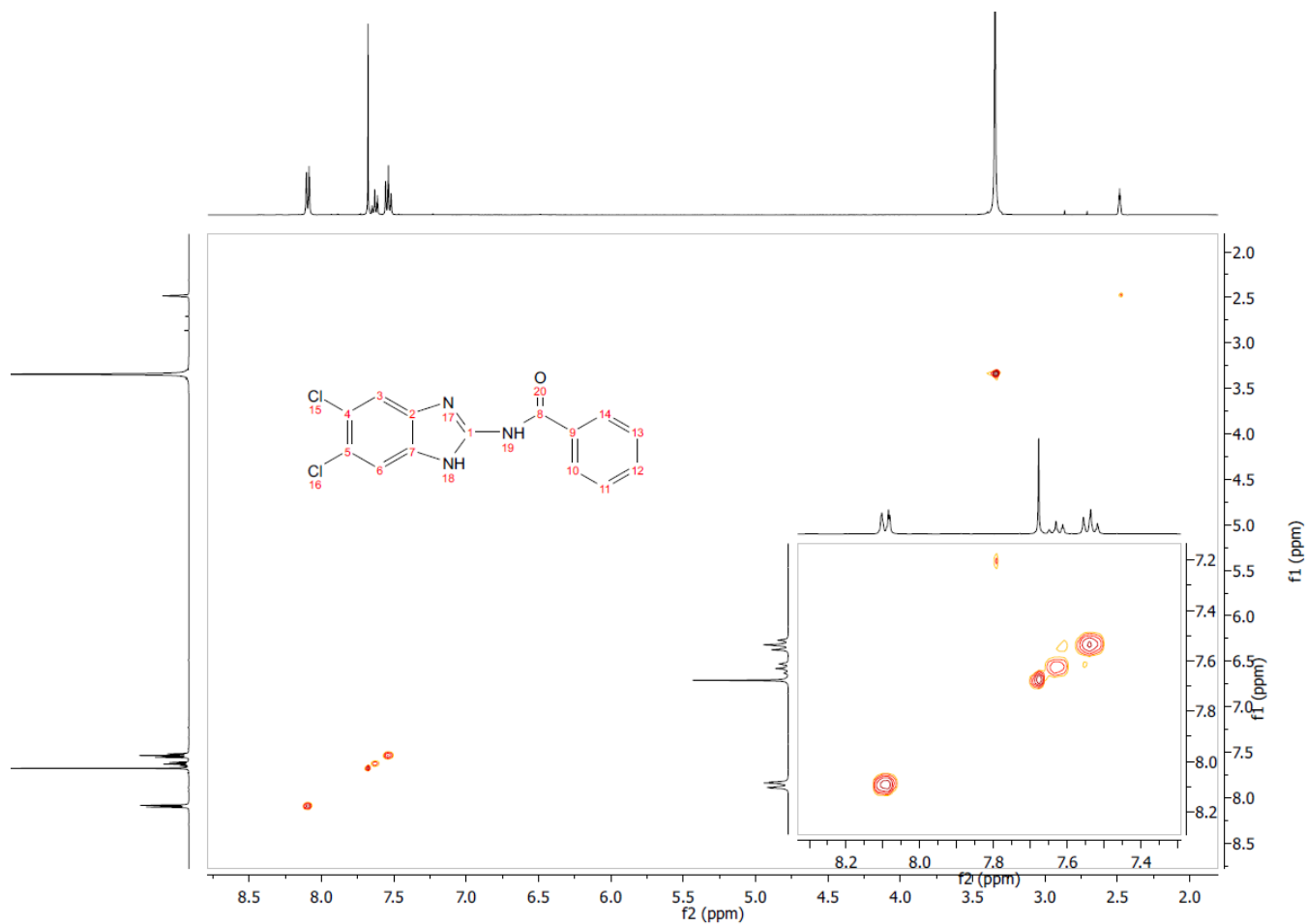
Espectro 42. NOESY *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]benzamida **C-15**



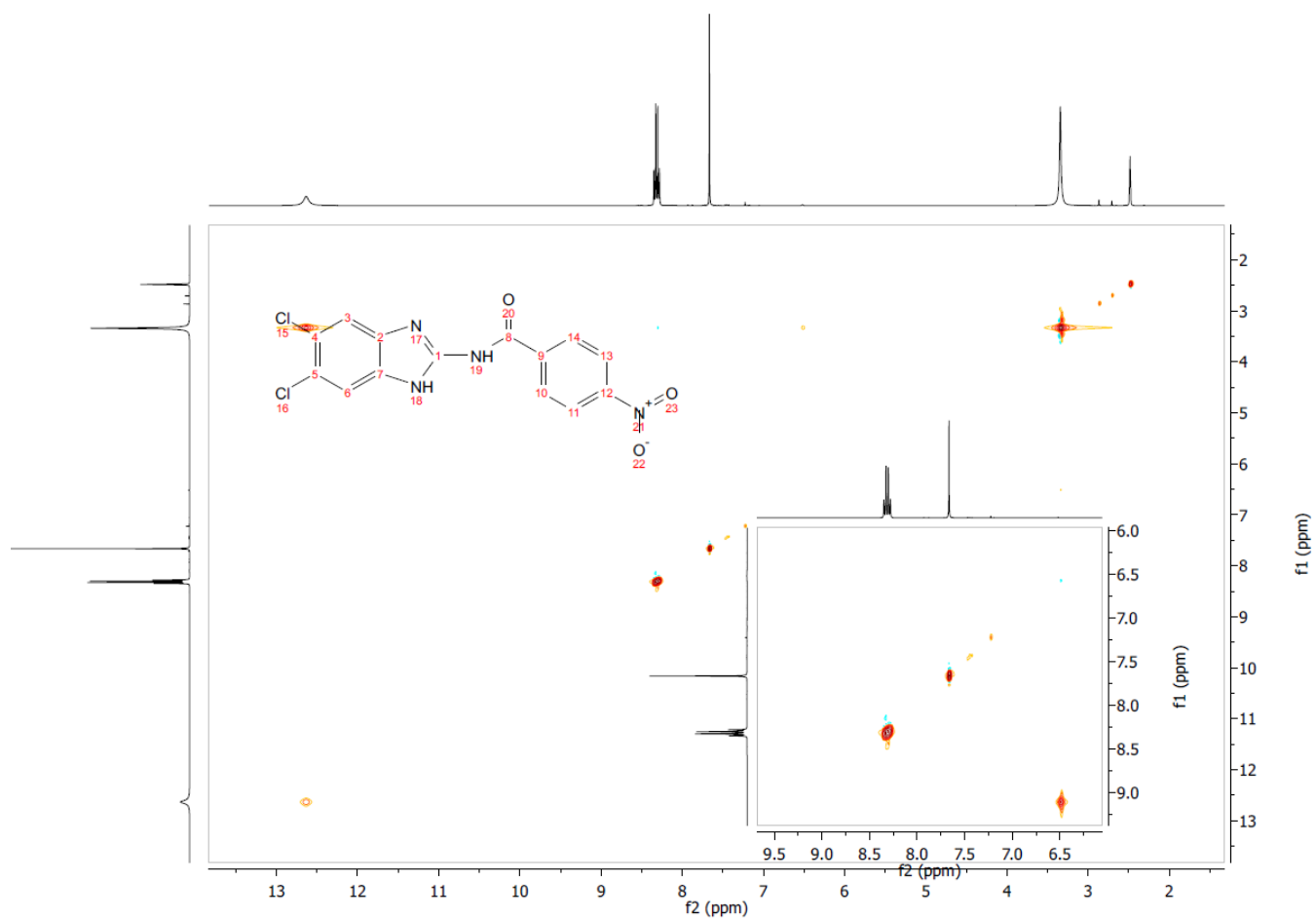
Espectro 43. NOESY *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]-4-nitrobenzamida **C-16**



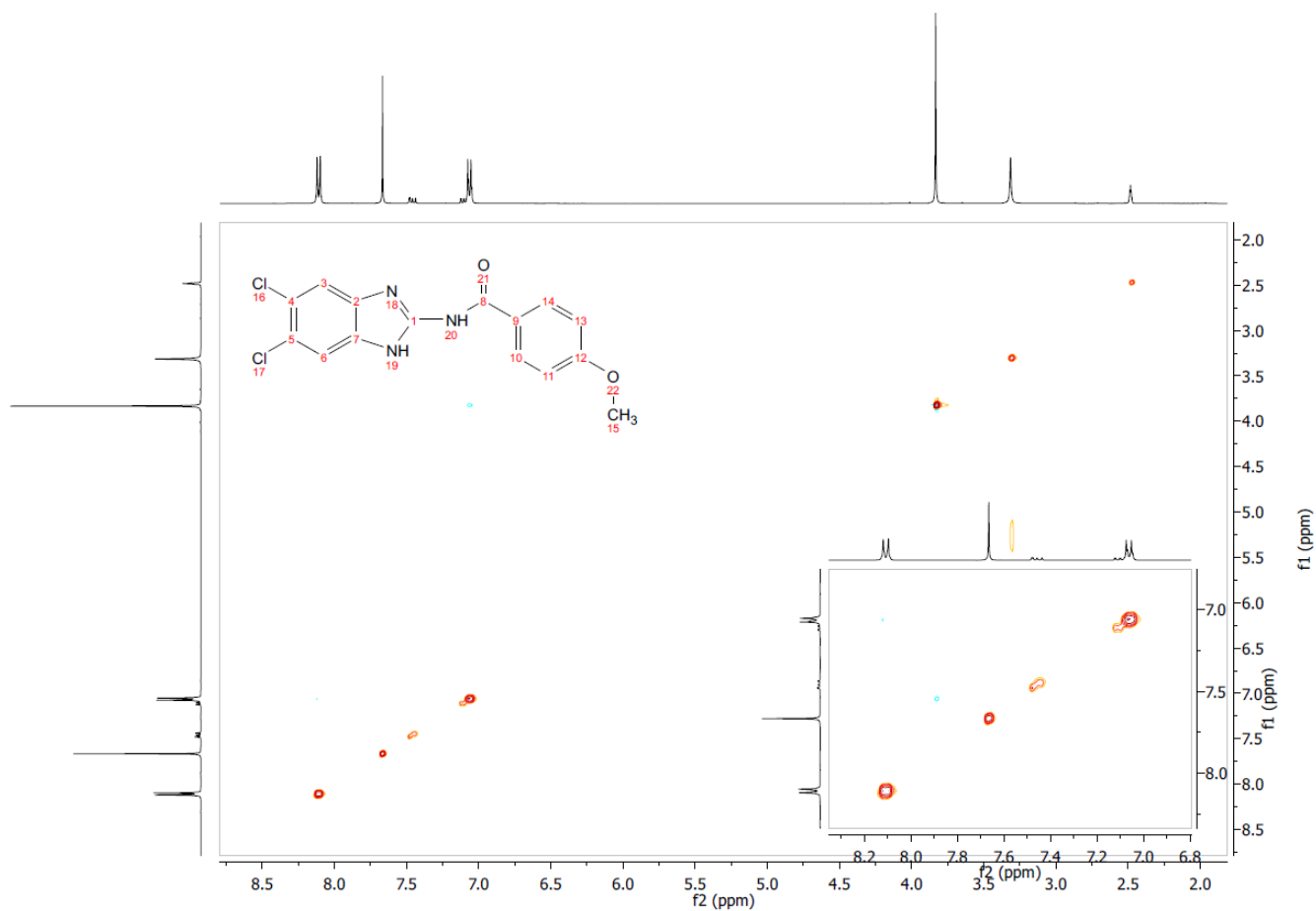
Espectro 44. NOESY *N*-[6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1*H*-bencimidazol-2-il]-4-nitrobenzamida **C-17**



Espectro 45. NOESY *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)benzamida **C-18**



Espectro 46. NOESY *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-4-nitrobenzamida **C-19**



Espectro 47. NOESY *N*-(5,6-dicloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-4-metoxibenzamida C-20