



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

---

---

**Síntesis de derivados de bencimidazolonas a partir de 1,2-diaminas aromáticas y carbonato de dimetilo. En una reacción “one-pot”, catalizada por DBU, en ausencia de disolvente y asistida por microondas.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA :**

**JULIO MEJÍA GONZÁLEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. HOLBER ZULETA PRADA**



**Ciudad de México, 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.

## **Agradecimientos**

Primeramente, agradezco al doctor Holber Zuleta por haberme brindado la oportunidad de trabajar bajo su dirección; ya que su paciencia, consejos y guía constante fueron fundamentales tanto para el desarrollo de este trabajo como para mi propio desarrollo profesional y científico.

Agradezco también al doctor Benito Reyes, jefe del Laboratorio de Productos Naturales de la Universidad Autónoma Chapingo por haberme concedido el uso de sus instalaciones, materiales y equipos para el desarrollo de este trabajo.

Mi agradecimiento también va dirigido al Lic. Luis Manuel Vázquez por haberme apoyado económica y moralmente a lo largo de toda mi formación académica.

Por último, agradezco a mis padres, que son mi ejemplo de perseverancia y esfuerzo, por haberme apoyado y motivado en todo momento, pero más que nada, por su amor.

## **Dedicatoria**

*A mi madre, por todos su esfuerzo y sacrificio.*

*A mi padre que siempre me ha enseñado el valor del trabajo y la perseverancia.*

*A mi hermana, por inspirarme a ser una mejor persona.*

*A mis amigos, por siempre apoyarme cuando lo necesito.*

## Contenido

<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>1</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>4</b>
ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA, BIOLÓGICA E INDUSTRIAL .....	4
METODOLOGÍAS DE SÍNTESIS DE BENCIMIDAZOLONAS .....	7
QUÍMICA VERDE.....	15
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>18</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>20</b>
<b>DISEÑO DEL EXPERIMENTO</b> .....	<b>20</b>
<b>MATERIAL DE LABORATORIO</b> .....	<b>21</b>
<b>EQUIPOS E INSTRUMENTOS DE LABORATORIO</b> .....	<b>22</b>
<b>DESARROLLO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>23</b>
METODOLOGÍA GENERAL.....	23
METODOLOGÍA PARA SÍNTESIS DE BENCIMIDAZOLONAS .....	24
<i>Reacciones a temperatura de reflujo</i> .....	24
<i>Optimización de condiciones de reacción (cantidades estequiométricas de DBU)</i> .....	25
<i>Optimización de condiciones de reacción (cantidades catalíticas de DBU)</i> .....	26
SÍNTESIS DE BENCIMIDAZOLONAS .....	27
<i>Método A (cantidades estequiométricos de DBU)</i> .....	27
<i>Método B (Cantidades catalíticas de DBU)</i> .....	27
COMPUESTOS OBTENIDOS.....	28
<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	<b>37</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>54</b>
<b>CRONOGRAMA</b> .....	<b>55</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>56</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>61</b>

## Abreviaturas

$\mu\text{L}$ : microlitros	eV: electronvoltio.
$^{13}\text{C}$ -RMN: resonancia magnética nuclear de carbono.	FAB: bombardeo de átomos rápidos.
$^1\text{H}$ -RMN: resonancia magnética nuclear de hidrógeno.	GABA: ácido $\gamma$ -aminobutírico.
ASTM: American Society for Testing and Materials.	Hz: hertz.
ATR: reflexión total atenuada.	IE: impacto electrónico.
CCD: cromatografía en capa delgada.	IR: infrarrojo.
$\text{CDCl}_3$ : cloroformo deuterado.	MHz: megahertz.
$\text{CH}_3\text{CN}$ : acetonitrilo.	mL: mililitros.
DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.	mm: milímetros.
DART: análisis directo en tiempo real.	mmol: milimoles.
DBN: 1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano.	MW: microondas.
DBU: 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-ano.	$\text{Pb}(\text{OAc})_2$ : acetato de plomo.
DMC: carbonato de dimetilo.	$\text{Pd}/\text{dppb}$ : 1,4-bis(difenilfosfino)butano-paladio(II).
DMF: dimetilformamida.	PPAR $\gamma$ : proliferador de peroxisoma activados los receptores.
$\text{DMSO-d}_6$ : dimetilsulfóxido.	ppm: partes por millón.
EM: espectrometría de masas.	T2DM: diabetes Mellitus Tipo 2.
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	TF: transformada de Fourier.
Eq: equivalente molar.	THF: tetrahidrofurano.
	TMS: tetrametilsilano.
	UV: ultravioleta.

## Resumen

En este trabajo se dan a conocer los resultados del estudio de la reacción de 1,2-diaminas aromáticas con carbonato de dimetilo (DMC) y 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-ano (DBU). El proceso se desarrolló en un sistema “one-pot”, en ausencia de disolvente, asistido por microondas y catalizado por DBU. Se obtuvieron derivados de bencimidazolonas en una considerable diversidad de estructuras.

Previo a este trabajo, han sido sintetizados una variedad de sistemas de bencimidazolona mediante procesos que involucran materias primas altamente tóxicas, disolventes orgánicos y principalmente catalizadores organometálicos, en contraste, en el presente trabajo se realizó la búsqueda de condiciones experimentales que permitieran condiciones de reacción que se ajustaran a la filosofía de la química verde para la síntesis este tipo de sistemas.

En una primera parte se llevaron a cabo ensayos utilizando DBU en cantidades estequiométricas; posteriormente, se repitieron estos experimentos utilizando cantidades catalíticas de DBU. En ambos casos se obtuvieron resultados muy similares en cuanto al rendimiento de los productos obtenidos. El mecanismo propuesto para este proceso combina una reacción de carbonilación de la 1, 2-diamina seguida de una reacción de metilación, esta propuesta es apropiada, considerando la formación del líquido iónico entre el DBU y el DMC. Finalmente, la reacción mostró eficiencia, cuando se usaron 1,2-diaminas aromáticas con diferentes tipos de sustituyentes sobre el anillo aromático, además de algunas diaminas heterocíclicas, derivadas de antraquinona y naftaleno entre otras.

## Introducción

Los compuestos heterocícllos poseen propiedades polivalentes y específicas, que están implícitas en numerosas e importantes aplicaciones químicas, bioquímicas y tecnológicas<sup>1</sup>. Los compuestos heterocícllos que contienen nitrógeno constituyen el tipo más importante para la industria farmacéutica y agroquímica, frecuentemente son encontrados en tintes, nutracéuticos, fragancias y particularmente polímeros<sup>2</sup>. Las familias de compuestos heterocícllos que incorporan el núcleo de bencimidazolona, sobresalen como estructuras privilegiadas, dado que son ampliamente usadas como plataformas para la construcción de productos farmacéuticos. Uno de los sistemas que ha recibido considerable atención es el *N*-heterociclo: 1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona. Este sistema y sus derivados, aparecen como un patrón estructural característico de un gran número de compuestos que juegan un papel muy importante en el campo de la medicina debido a sus diversas actividades biológicas y farmacológicas.

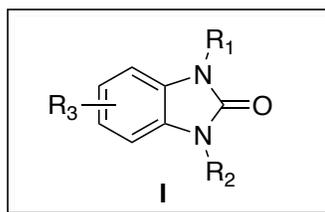
El extenso espectro de actividades biológicas y su aplicación como materiales útiles que exhiben los compuestos en base a bencimidazolonas, ha atraído la atención de la comunidad sintética para desarrollar nuevas rutas para la preparación de sistemas diversos del anillo de bencimidazolona con el objetivo de proporcionar bibliotecas de compuestos para investigación en el descubrimiento de nuevos fármacos.

El sistema común de 1,3-dihidro-2-*H*-bencimidazol-2-ona ha sido objeto de varios enfoques sintéticos usando diferentes metodologías, generalmente, el método clásico de elección para sintetizar estos compuestos consiste en la ciclación de 1,2-diaminobencenos usando fosgeno para lograr la carbonilación del sistema. Estos

métodos requieren condiciones de reacción drásticas y el uso de reactivos altamente contaminantes o tóxicos. Lo anterior, ha impulsado la búsqueda de alternativas sintéticas menos agresivas, que incentivan la invención de protocolos novedosos y eficientes en condiciones amigables con el medio ambiente y en el ámbito de la química verde. Por todo lo anterior, la obtención de estos heterocícllos importantes prevalece como un área atractiva en la investigación en síntesis orgánica. En esta propuesta investigativa se planeó la construcción del núcleo de bencimidazolona, partiendo inicialmente de 1,2-diaminas aromáticas, usando como agente carbonilante y DBU como base. Se estudió la estandarización de condiciones de reacción suaves como: cortos tiempos de reacción, uso de catalizadores orgánicos, ausencia de disolvente, exclusión de catalizadores metálicos y optimización de rendimiento de reacción.

## Marco teórico

Desde el punto de vista estructural el sistema bencimidazolona **I** es una molécula constituida por un anillo de benceno fusionado con un heterociclo de cinco miembros, el sistema puede poseer diferentes tipos de sustituyentes tanto en la región del anillo aromático como en los nitrógenos (Figura 1).

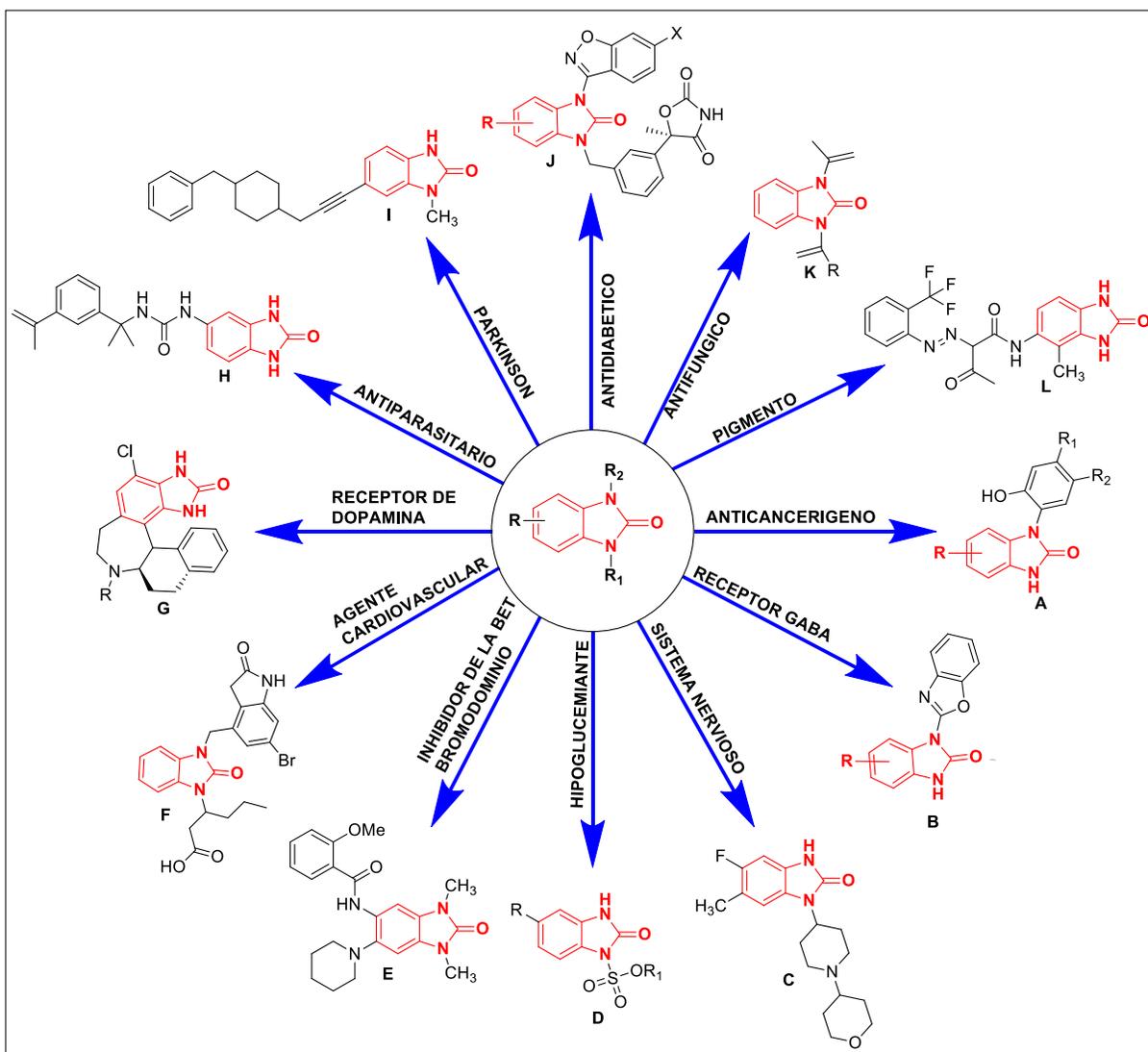


**Figura 1.** Estructura de bencimidazolonas y derivados.

### Actividad farmacológica, biológica e industrial

Los compuestos derivados bencimidazolona juegan un papel importante dentro de la medicina y son conocidos principalmente por sus actividades biológicas y aplicaciones clínicas que van desde: compuestos como posibles anti-VIH<sup>3</sup>, inhibidores del crecimiento bacteriano<sup>12</sup>, hasta compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades tales como fibrosis quística (FQ)<sup>4</sup> y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>4</sup>, lo que respalda la atención que genera obtener nuevos derivados de este núcleo para extender sus utilidades.

Diversas aplicaciones se describen a continuación (figura 2).



**Figura 2.** Ejemplos de compuestos que presentan diversas propiedades farmacológicas con el núcleo de bencimidazolona.

Algunas *N*-arilbenzimidazolonas (**A**) son potentes antitumorales, actúan como inhibidores de proteínas tipo HSP90, las cuales son conocidas por ser esenciales para la tumorigénesis y el mantenimiento del tumor en el desarrollo de seis tipos característicos de cáncer<sup>5</sup>. Compuestos del tipo: 3-(2-benzoxacil)benzimidazol-2-(1*H*)-onas (**B**) fueron diseñados como ligandos al sitio receptor de benzodiazepinas del complejo GABA, en un modelo de estudio de eficiencia en los efectos ansiolítico, anticonvulsivo y de relajamiento muscular<sup>6</sup>. Benzimidazolonas como la 5-fluoro-6-

metil-1-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il)-1*H*-benc[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona (C) han sido identificadas como agonistas de M1mAChR, las cuáles podrían proporcionar una opción potencial para el tratamiento de esquizofenia<sup>7</sup>. *N*-arilsulfonilbencimidazolonas (D) fueron sintetizadas como posibles agentes hipoglucemiantes, probando su capacidad para estimular la liberación de insulina en un modelo celular, con resultados positivos<sup>8</sup>.

Una serie de moléculas con que poseen el sistema bencimidazolona como la *N*-(1, 3-dimetil-2-oxo-6-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-benc[*d*]imidazol-5-il)-2-metoxibenzamida (E) fueron probadas como inhibidores potentes selectivos de la proteína bromodominio extra-terminal (BET) y demostraron una eficacia excelente en diferentes modelos de cáncer, así como en procesos inflamatorios, algunos inhibidores se encuentran en la actualidad en pruebas clínicas<sup>9</sup>. Bencimidazolonas 1,3 disustituidas (F) han sido desarrolladas como inhibidores selectivos de cymasa, una proteína relacionada con procesos de desarrollo en enfermedades cardiovasculares<sup>10</sup>. Varias bencimidazolonas (G) fueron sintetizadas y evaluadas en su actividad como excelentes receptores selectivos tipo D2-D4 de Dopamina<sup>11</sup>. 1-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-3-(2-(3-(prop-1-en-2-il)fenil)propan-2-il)urea, (H) una molécula que posee el núcleo bencimidazolona, ofrece una potente actividad antiparasitaria contra *Toxoplasma gondii*<sup>37</sup>.

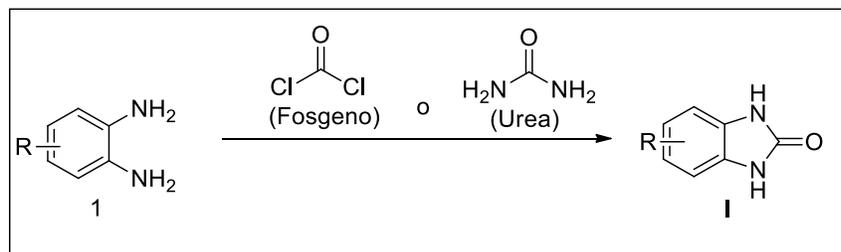
Se han evaluado bencimidazolonas *N*-sustituidas (I) como antagonistas de receptores tipo NR1A/2B en un modelo de actividad oral en roedores con enfermedad de Parkinson<sup>13</sup>. Bencimidazolonas oxazolidinedionas (J) se diseñaron y sintetizaron para la búsqueda de moduladores selectivos de PPAR $\gamma$  (y SPPAR $\gamma$ Ms), como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II

(T2DM)<sup>14</sup>. Compuestos del tipo 1-acil-3-isoprenilbencimidazolonas (**K**) exhiben una fuerte actividad fungicida contra *Botrytis cinerea* (Moho gris), la cual es una enfermedad muy común en cultivos de hortalizas y frutas<sup>15</sup>. La bencimidazolona H3G (BYH3G) (**L**) es un pigmento comercial, que a menudo se utiliza como revestimientos de automóviles debido a su excelente estabilidad, durabilidad y resistencia a disolventes<sup>16</sup>.

### Metodologías de síntesis de bencimidazolonas

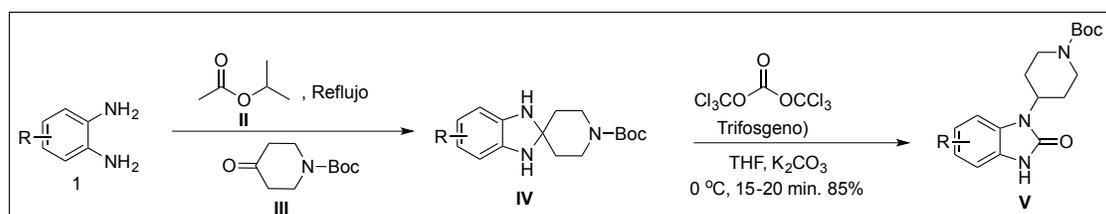
En la literatura se describen una variedad de métodos apropiados para síntesis de bencimidazolonas, los cuales, involucran desde reacciones sencillas, hasta protocolos mas elaborados con una gran variedad de metodologías sintéticas modernas y robustas que ofrecen selectividad y eficiencia. Estos procedimientos han sido explotados y están disponibles para la obtención de compuestos que contienen el núcleo de bencimidazolona. Dado que el núcleo de bencimidazolona contiene un anillo aromático fusionado con un anillo de 5 miembros, las metodologías de síntesis están encaminadas a la formación de este ciclo de 5 miembros.

Una de las metodologías más conocidas y tradicionales para obtener el heterociclo **I**, es a través de una ciclación lograda por la reacción de 1, 2-diaminas aromáticas, con fosgeno<sup>17</sup> o urea<sup>18</sup>, en diferentes condiciones, la mayoría de ellas muy drástica; como lo es el caso del fosgeno, un reactivo considerado de alta toxicidad (esquema 1).



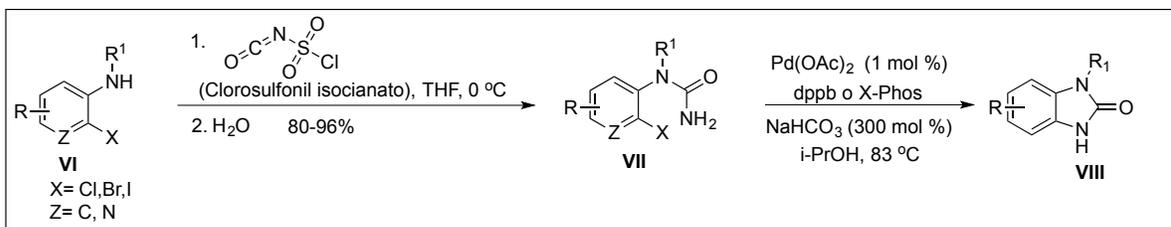
**Esquema 1.** Metodología general para la preparación de bencimidazolonas.

A pesar del desarrollo progresivo de métodos más regioselectivos y eficientes, reactivos como el trifosgeno siguen siendo muy útiles para la obtención de estos compuestos, un ejemplo de lo anterior se observa en un estudio para obtener *N*-alquil y *N*-alquenilbencimidazol-2-onas<sup>19</sup>. Inicialmente se forma el compuesto espiro **IV** a partir de *orto*-fenilendiaminas **1** al reaccionar con *N*-Boc-4-piperidona (**III**), a reflujo en acetato de isopropilo (**II**). La formación de las bencimidazolonas **V**, proviene del arreglo del espiro mediado por trifosgeno (esquema 2).



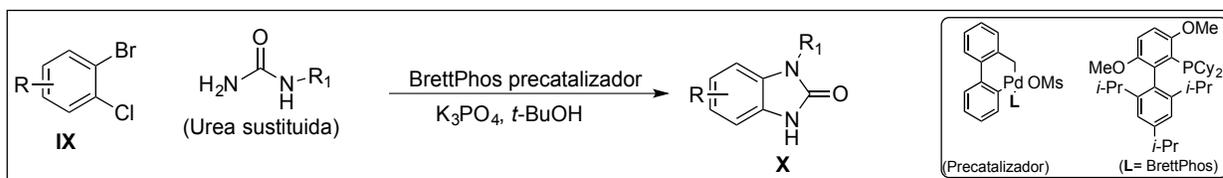
**Esquema 2.** Preparación de Bencimidazolonas *N*-alquilsustituidas

En años recientes el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis, ha permitido llevar a cabo procesos de construcción del núcleo bencimidazolona y derivados sustituidos **I** en condiciones suaves, aprovechando las bondades de catalizadores organometálicos principalmente, logrando eficiencia y selectividad en los productos. En uno de los casos es notable el uso de catalizadores metálicos en base a paladio<sup>20</sup>. Partiendo de *ortho*-cloroarilaminas *N*-sustituidas **VI**, se obtienen ureas primarias **VII** por la acción del clorosulfonil isocianato. Seguidamente, la mezcla del sistema catalítico Pd/dppb, genera las bencimidazolonas e imidazopiridonas regioselectivamente. El catalizador explota la habilidad para preparar derivados con absoluto control del sustituyente en uno de los nitrógenos (esquema 3).



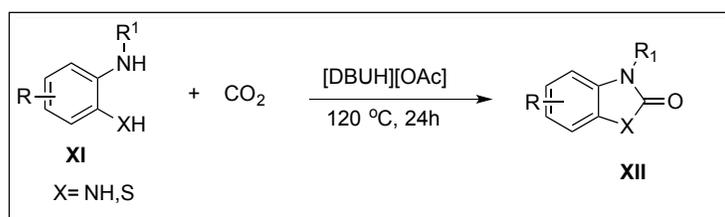
**Esquema 3.** Preparación regioselectiva de bencimidazolonas y imidazopiridonas.

En un trabajo reciente se logró la construcción regioselectiva de bencimidazolonas, por un acoplamiento de sistemas 1,2-dihaloaromáticos **IX** con ureas monosustituidas<sup>21</sup>. En este estudio, el uso del catalizador de paladio promueve una reacción en cascada, de alta quimioselectividad, que genera la formación del nuevo enlace C-N, a partir de materias primas de fácil acceso (esquema 4).



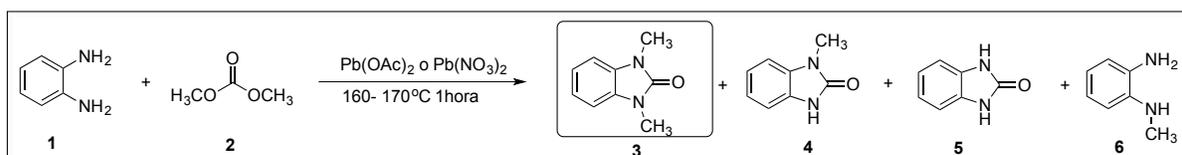
**Esquema 4.** Bencimidazolonas a partir de ureas monosustituidas.

Se han reportado varios métodos interesantes basados principalmente en sistemas de carbonilación de 1,2-diaminas aromáticas<sup>22</sup>. Estos protocolos se basan en el uso de complejos derivados de 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), como líquidos iónicos el complejo DBU-acetato ([DBUH][OAc]), actúa como catalizador de la reacción en ausencia de catalizador metálico y sin uso de disolvente (esquema 5).



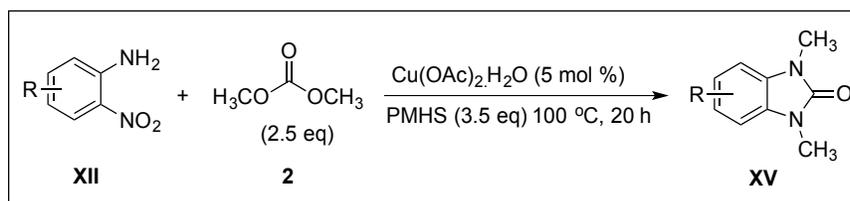
**Esquema 5.** Bencimidazolonas vía carbonilación catalizada por [DBUH][OAc].

Un método interesante consistió, en la carbonilación directa de las 1, 2-diaminas aromáticas **1**, usando carbonato de dimetilo (DMC) **2** como sustituto del fosgeno<sup>23</sup> y diferentes sales metálicas de: Pb, Sn, Zn y Ti para catalizar la reacción. En presencia de compuestos de plomo, particularmente el Pb(OAc)<sub>2</sub>, lograron la conversión total de la 1, 2-diaminas aromáticas en 1,3-dimetilbencimidazolona **3**, la cual es formada por metilación de la 2-bencimidazolona **5**, que se obtiene al inicio de la reacción. A pesar de que en este estudio se efectuaron trabajos de control con base en variaciones de temperatura y tiempos de reacción fue inevitable la obtención de mezclas de varios productos (**3-6**) y porcentajes de conversión variados (esquema 6).



**Esquema 6.** Obtención general de 1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.

Otro proceso se presenta usando como materia prima *orto*-nitroanilinas. En esta propuesta, se usa cobre como catalizador y polimetilhidroxiloxano como agente reductor<sup>24</sup>, el logro principal consistió en el uso de un reductor noble con excelentes rendimientos y gran diversidad de compuestos sintetizados (esquema 7).

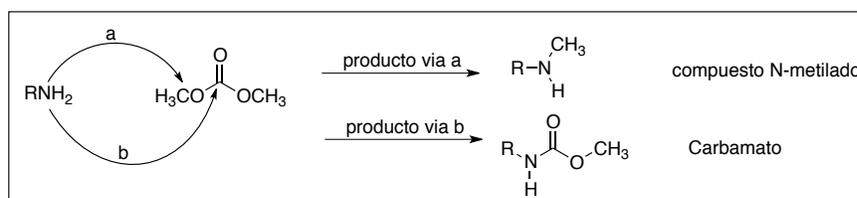


**Esquema 7.** Bencimidazolonas vía carbonato de dimetilo catalizado por cobre.

Como se puede observar en las diferentes metodologías presentadas (esquemas 1-7) a pesar de obtener el anillo de bencimidazolona, algunas condiciones de reacción,

siguen siendo bastante drásticas (altas temperaturas, largos tiempos de reacción, uso de disolventes orgánicos). Además el uso de catalizadores metálicos como plomo o estaño, los cuales no ofrecen procesos sintéticos amigables con el medio ambiente y en el marco de la química verde<sup>25</sup>.

A pesar de lo anterior, fue atractivo observar en varios procesos la habilidad del carbonato de dimetilo como agente alquilante de fenoles, aminas y ácidos carboxílicos, además de su mencionada cualidad de compuesto ambientalmente sustentable<sup>26, 28</sup>. Particularmente llamó la atención un trabajo donde se expone la naturaleza de un electrófilo bidentado del DMC<sup>27</sup>. Cuando se usan aminas en ausencia de base (vía a), se obtienen principalmente los compuestos metilados. Sin embargo, cuando se usan bases (vía b, principalmente alcóxidos) se generan los carbamatos (esquema 8).



**Esquema 8.** Carbonato de dimetilo como electrófilo bidentado.

Por otro lado, en varias publicaciones se ha expuesto el uso de DBU<sup>29</sup> como auxiliar sintético y como catalizador básico para lograr la metilación de fenoles, índoles y bencimidazoles; en estos trabajos se muestra los beneficios del uso de DBU como reemplazo de catalizadores de carácter tóxico o contaminantes como los anteriormente mencionados. Los procesos enmarcados en el uso de catalizadores orgánicos son, hoy en día, uno de los temas de investigación más utilizados en la química orgánica avanzada. El uso de un "organocatalizador"; el cual corresponde a una molécula orgánica de bajo peso molecular que en cantidades sub-

estequiométricas cataliza una reacción química. El organocatalizador podría ser aquiral o quirial y podría estar compuesto de C, H, N, S y P. La organocatálisis tiene varias ventajas no sólo por su rango sintético sino también por razones económicas. La ausencia de metal en el organocatalizador aporta una ventaja innegable considerando tanto los principios de "química verde" como el punto de vista económico. Esta filosofía de síntesis orgánica es, en su mayoría, una alternativa a la catálisis predominante de metales de transición. Existen muchas reacciones organocatalíticas con una aplicación potencial en la producción a gran escala en la industria, en la mayoría de los casos en procesos sintéticos asimétricos. Los organocatalizadores más comunes ofrecen buena relación precio-disponibilidad, como lo son: alcaloides, aminoácidos (como la L-prolina), ácido tartárico, etc. El catalizador en caso de no ser reciclado se puede inmovilizar y hoy en día se cuenta con una gama de organocatalizadores bioderivados y biodegradables. La mayoría de los organocatalizadores requieren de condiciones de reacción suaves. Finalmente, a veces los productos finales de las reacciones contienen altos niveles de contaminación metálica derivados de los fenómenos de degradación de los catalizadores, lo que representa un grave inconveniente para la industria farmacéutica y alimentaria si el metal es tóxico. La ausencia de metal de transición ubica a la organocatálisis en la química verde.

Adicionalmente, muchos de los procesos expuestos, ocurren en condiciones "one-pot", este término en síntesis orgánica se define como una estrategia para mejorar la eficiencia de una reacción química, por lo que un reactivo se somete a sucesivas reacciones químicas en una sola operación unitaria. Esta metodología presenta grandes beneficios ya que, al llevar a cabo varias transformaciones sintéticas y

etapas de formación de enlaces en un solo reactor, se ahorran varios procedimientos de purificación y, de esta forma, se minimiza el desperdicio químico, se ahorra tiempo y se simplifican los aspectos prácticos. Es importante tener en cuenta para llevar a cabo síntesis de esta naturaleza, seleccionar reacciones que no generen muchos subproductos, uso de disolventes de fácil eliminación o no utilizarlos, y en muchos casos usar un reactor de microondas facilita procesos de esta naturaleza<sup>31</sup>. Otro aspecto importante a considerar en un buen plan de síntesis son las reacciones asistidas por microondas, desde finales de los años 80 se ha utilizado el calentamiento asistido por microondas en una gran cantidad de trabajos plasmados en numerosas publicaciones, en la mayoría de ellas ha demostrado ser un método de calentamiento seguro, económico, de fácil manejo e instalación, altamente eficiente pues reduce considerablemente el tiempo de reacción, incrementa los porcentajes de rendimiento y mejora la pureza de los productos al prevenir las reacciones secundarias no deseadas; lo anterior permite mejorar la reproducibilidad de las pruebas en comparación con los métodos de calentamiento tradicionales<sup>32</sup>. Esta técnica de calentamiento no clásica utilizando microondas, llamado "mechero Bunsen del siglo XXI", se ha popularizado rápidamente. Los resultados significativos de los esfuerzos de la química verde asistida por microondas (MW) han dado lugar al desarrollo de protocolos sintéticos relativamente más sostenibles para fármacos y síntesis de productos químicos finos. El uso de técnicas emergentes, en química asistida por microondas, en conjunción con medios de reacción más verdes, reducen drásticamente los desechos químicos y los tiempos de reacción en varias síntesis y transformaciones químicas. Recientemente, las experiencias en el desarrollo de transformaciones orgánicas asistidas por MW, introducen diversas alternativas

benignas y medios de reacción más verdes como: los reactivos de soporte sólido, líquidos acuosos, líquidos iónicos y medios libres de disolventes. La combinación de estos elementos en el ámbito de la química verde se ha aplicado en procesos útiles para la síntesis de muchos compuestos orgánicos principalmente heterocíclicos. La comunidad química sintética ha estado sometida a una mayor presión para generar, de una manera ambientalmente benigna, compuestos orgánicos que son requeridos por la sociedad en un corto lapso de tiempo, y una de las mejores opciones para acelerar estos procesos sintéticos es utilizar la tecnología MW.

Es difícil encontrar procesos conocidos en síntesis orgánica, en los cuales no se haya usado la química asistida por microondas, por lo menos en algún paso en la síntesis; solo por mencionar algunos ejemplos encontramos: reacciones de acoplamiento Suzuki, Heck, reacción de Prins, reacciones de oxidación-reducción, reacciones de Michael y aza-Michael, reacción de Cannizzaro, diversas reacciones de condensación, reacciones tipo click, reacciones de multicomponentes (Ugi), reacciones de descarboxilación, reacciones de hidrólisis, etc<sup>33</sup>. En general la combinación de diseños metodológicos para síntesis de compuestos como es el caso de las bencimidazolonas, incorporan una gran variedad de elementos útiles de frontera y siempre orientados a los preceptos de: eficiencia en una reacción, condiciones amigables con el medioambiente, bajo costo de producción y posibles aplicaciones en objetivos específicos desde el punto de vista farmacológico, biológico e industrial.

## Química verde

Se entiende por química verde a una serie de principios que propician el desarrollo de metodologías sintéticas poco contaminantes.

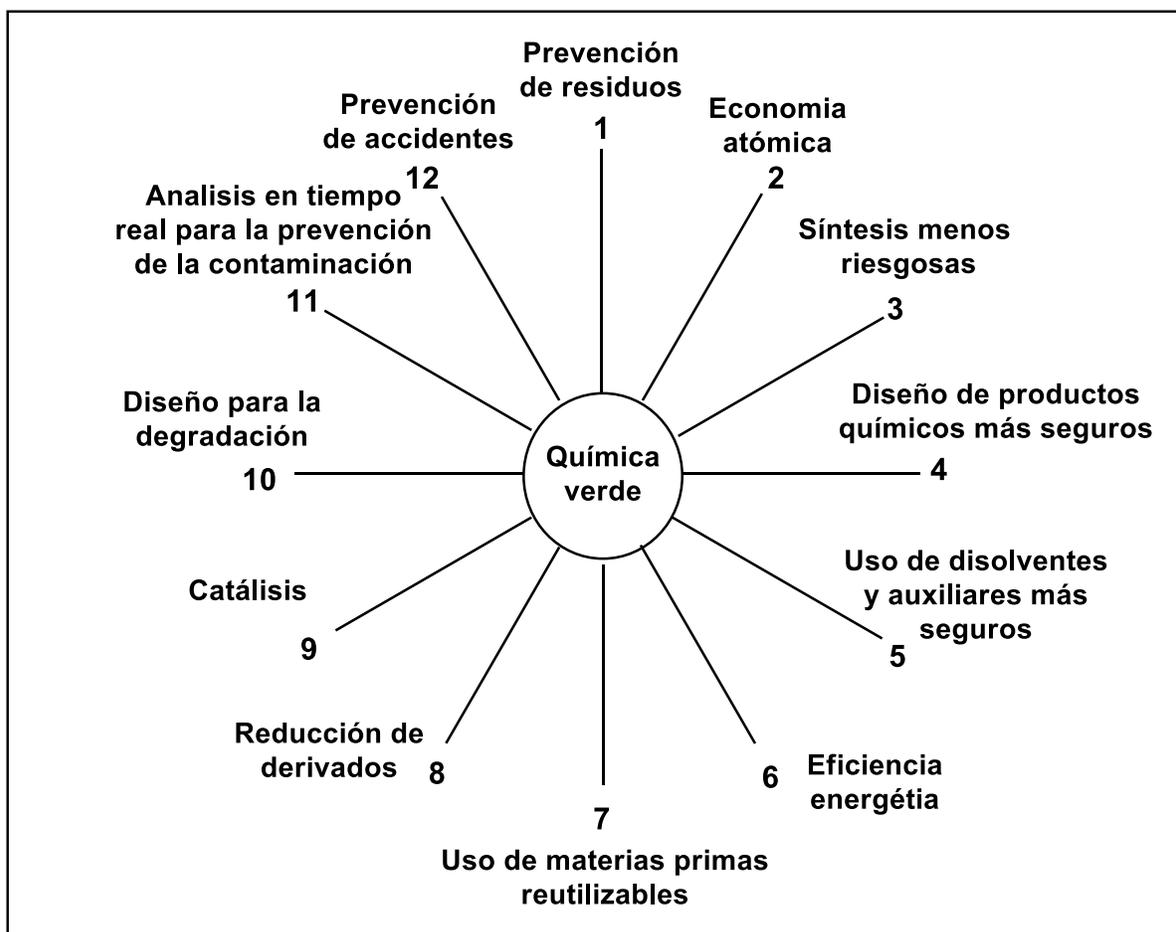


Figura 3. Los doce principios de la química verde<sup>35</sup>.

El principio de la prevención de residuos (Figura 3, 1) hace hincapié en la importancia de prevenir la formación de residuos para minimizar la cantidad de estos, ya que pueden ser altamente contaminantes dependiendo de su naturaleza tóxica, de la cantidad generada o de los métodos utilizados para la purificación del producto deseado<sup>a</sup>; esto, a su vez, lleva a otro principio el cual menciona que las sustancias auxiliares como los disolventes o agentes de separación y purificación no deben ser utilizados innecesariamente y al terminarlos de usar deben ser inocuos (Figura 3, 5).

La economía atómica (Figura 3, 2), fundamentalmente se refiere a aquellas metodologías en las que todas las materias primas involucradas en la reacción aparecen en el o los productos deseados.

Dentro de los principios referentes a la reducción de desperdicios, las reacciones catalíticas (Figura 3, 9) presentan una ventaja en cuanto a la economía de reacción ya que se utiliza una menor cantidad de reactivo en comparación con una síntesis estequiometría, la cual, además, puede ser recuperada y reutilizada posteriormente.

Un aspecto importante en este rubro es el uso de múltiples etapas o derivatización (Figura 3, 8) dentro de una síntesis, lo que implica la reducción del porcentaje de rendimiento, así como el incremento del uso de materias primas, reactivos y disolventes, lo que también incrementa los residuos. Por ello, el diseño de metodologías de síntesis, sin protocolos de protección, desprotección y derivatización contribuyen a disminuir su impacto ambiental.

Otro aspecto a tomar en cuenta es la energía requerida para los procesos químicos, la cual debe ser considerada debido a sus impactos económicos y ambientales, por lo que debe ser minimizada (Figura 3, 6).

Un punto importante a considerar es la seguridad, por lo que ese debe promover el uso de sustancias químicas estables que eviten se focos potenciales de accidentes como explosiones o incendios (Figura 3, 12). Al igual que la seguridad, la toxicidad de las sustancias debe ser considerada (Figura 3, 4), ya que las metodologías sintéticas deben estar diseñadas para usar y generar, siempre que sea posible, substancias de toxicidad mínima o nula, que al cumplir con su función puedan descomponerse y volverse inocuas, de forma que no permanezcan en el ambiente (Figura 3, 10). Por ejemplo hoy día se llevan cabo reacciones en agua o en ausencia

de disolventes orgánicos (Figura 3, 3), lo que permite un trabajo seguro y menos dañino.

Otro de los principios que se mencionan y uso de materias primas y materiales, los cuales deben ser reutilizados (Figura 3, 7), siempre que se pueda, debido a que esto disminuye el costo y los desperdicios<sup>30, 35, 36</sup>; como es el caso de los catalizadores reutilizables.

## **Planteamiento del problema**

La extraordinaria variedad, complejidad estructural y las diferentes propiedades que exhibe el núcleo bencimidazolona, ha permitido conservar el interés de proveer librerías de compuestos análogos para evaluar sus propiedades. Sin embargo, las metodologías existentes producen residuos tóxicos o son poco eficientes.

Lo anterior hace relevante para los profesionales en química orgánica, particularmente a los dedicados a la síntesis orgánica, a seguir contribuyendo con estudios para el desarrollo de nuevas metodologías sencillas, eficientes, sin residuos tóxicos y en condiciones amigables con el medio ambiente de estos compuestos.

## Objetivos

### General

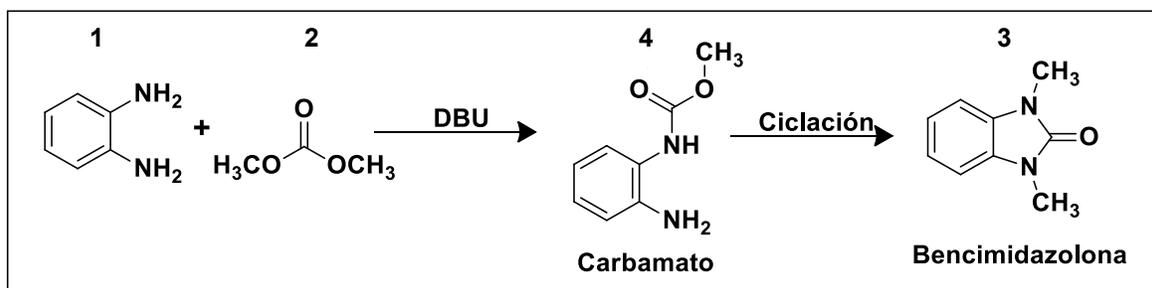
- Desarrollar una metodología sintética para obtener bencimidazolonas a partir de 1,2-diaminas aromáticas, carbonato de dimetilo y DBU.

### Específicos

- Explorar y establecer las condiciones de reacción para la obtención de bencimidazolonas a partir de 1,2-diaminas aromáticas, carbonato de dimetilo y DBU.
- Aplicar la metodología optimizada en diferentes derivados de 1, 2-diaminas aromáticas, las cuales sean comercialmente disponibles.
- Purificar por filtración, recristalización o cromatografía de columna *flash* los productos obtenidos en cada una de las reacciones.
- Identificar los productos puros obtenidos por métodos espectroscópicos de: Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y Carbono ( $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN) y Espectrometría de Masas (EM).

## Hipótesis

Si se tiene como precedente el uso de DMC (Esquema 9, figura 2) como agente carbonilante poco contaminante, se espera que al hacerlo reaccionar con 1, 2-diaminas aromáticas y DBU se obtenga un carbamato (Esquema 9, figura 4) y su posterior ciclación para formar el sistema bencimidazolona (Esquema 9, figura 3), generando así una metodología sintética nueva apegada a los principios de la química verde.



**Esquema 9.** Propuesta metodológica de síntesis para bencimidazolonas con DBU y DMC.

## Diseño del experimento

Tipo de estudio: Experimental Prospectivo Transversal.

Población de estudio: Moléculas análogas de 1, 2-diaminas aromáticas de acceso comercial

## Material de laboratorio

Anillo de hierro.

Barras magnéticas.

Bata, lentes de seguridad, guantes.

Bitácora de laboratorio.

Cámara de elusión.

Columnas de diversas dimensiones para cromatografía "Flash".

Cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV254)

Embudo de separación de 25 y 50 mL, y Embudo tallo corto.

Espátulas de acero inoxidable.

Estropajo y escobillones.

Etiquetas, tijeras, plumones, plumas y lápiz.

Frascos de vidrio.

Gel de sílice 60 (0.040-0.063mm., malla 230-4000 ASTM)

Mangueras para vacío y aire.

Matraz bola de fondo plano, junta 24/40 de 50, 100, 250 y 500 mL.

Pinzas de soporte universal

Pisetas de 500 y 1000 mL.

Probeta graduada de 10, 25, 50 y 100 mL.

Tubo reactor para microondas.

Vasos de precipitado 50, 100, 250 y 500 mL.

Viales de 5 mL.

Soporte universal.

## Equipos e instrumentos de laboratorio

Balanza analítica *Pioneer* marca *Ohaus*

Espectrómetro de Resonancia magnética nuclear de 400 MHz, marca *Agilent*.

Espectrómetro de masas JEMAX505HA, marca *Jeol*.

Espectrómetro de masas JMS-SX102A marca *The MStation*.

Fusiómetro tipo Fisher-Johns marca *PRENDO*.

Infrarrojo FT IR tipo ATR Cary 630, marca *Agilent*

Lámpara UV marca *Entela*

Reactor de microondas modelo *Discover LabMate*, marca *CEM*.

Pipeta mecánica Proline Plus 1 canal de 100 µL a 1000 µL marca *Sartorius*

Pistola de calor Pistola De Calor Hg1300 marca *Black & Decker*

Planchas de calentamiento y agitación, marca *Thermo Scientific*

Rotavapor R-100 marca *Buchi*

Termómetro -10 a 400 °C.

## Desarrollo Experimental

### Metodología general

Todas las reacciones, con excepción de la reacción a reflujo, se llevaron a cabo en microondas a 300 Watts. El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por CCD, en cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub>), las visualizaciones se hicieron con luz ultravioleta en lámpara de UV Mineral Light, también se usó como revelador el ácido fosfomolibdico y una disolución de sulfato cérico amoniacal por calentamiento de las cromatoplasmas.

La cromatografía flash por columna para purificación de los compuestos se realizó sobre gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm, malla 230-4000 ASTM) como fase estacionaria.

Los puntos de fusión fueron medidos con un fusiómetro Fischer-Johns y no fueron corregidos.

Los espectros de infrarrojo (dada en  $\text{cm}^{-1}$ ) fueron obtenidos en un espectrofotómetro FT IR tipo ATR Cary 630, marca Agilent

Los espectros de masas (EM) fueron determinados en un espectrofotómetro Jeol JEMAX505HA de baja resolución por la técnica de impacto electrónico, (IE) a 70 eV y por la técnica FAB<sup>+</sup> en un espectrofotómetro JMS-SX102A para las muestras de alta resolución.

Los disolventes tetrahidrofurano, benceno y tolueno fueron destilados bajo atmósfera de argón usando sodio metálico como agente secante y benzofenona como indicador. El diclorometano y el acetonitrilo fueron destilados de hidruro de calcio

bajo una atmósfera de argón. El acetato de etilo, hexano, metanol, etanol y acetona, se destilaron por los métodos comunes ya descritos<sup>34</sup>

Todos los reactivos químicos fueron obtenidos de Aldrich y la mayoría fueron utilizados sin purificación adicional.

Los espectros resonancia Magnética Nuclear de Protón y de Carbono (<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN) se determinaron mediante un equipo Agilent 400 MHz (400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C). Se usó cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>), dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>), tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico ( $\delta$ ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están dadas en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente: (*s*) señal simple (*d*) señal doble, (*t*) señal triple, (*q*) señal cuádruple, (*dd*) señal doble de doble. En el caso de señales complejas se describe el cúmulo de desplazamientos como: *m*= señal múltiple.

### **Metodología para síntesis de bencimidazolonas.**

#### **Reacciones a temperatura de reflujo**

En un matraz bola de fondo plano de 25 mL con junta 14/20 y equipado con un refrigerante recto, se agregaron 2.15 g (19.8 mmol) de *orto*-fenilendiamina, mas 3 mL (19.8 mmol) de DBU y 1.7 mL (20.2 mmol) de DMC, la mezcla de reacción se colocó sobre una plancha de calentamiento a reflujo en agitación. En cada ensayo se adicionaron 5 mL de disolvente (THF, Tolueno, CH<sub>3</sub>CN y DMF), adicionalmente se hizo un experimento en ausencia de disolvente (ver tabla 1). El avance de la reacción se monitoreó por CCD, una vez transcurrido el tiempo de reacción se retiró el calentamiento y se purificó el producto mediante una cromatografía en columna

“Flash” utilizando gel de sílice y una mezcla de acetato de etilo-hexano 1:1 como eluyente, el producto se obtuvo eliminando el disolvente a presión reducida en un rotavapor.

## **Optimización de condiciones de reacción (cantidades estequiométricas de DBU)**

### **Carga de DMC**

Por triplicado y en tubo sellado se colocaron 0.11 mL de DBU (0.74 mmol, 1 equivalente) en tubos sellados y se añadió DMC. Para cada experimento: 0.062 mL (0.74 mmol, 1 equivalente), 0.187 mL (2.2 mmol, 3 equivalentes) y 0.31 mL (3.7 mmol, 5 equivalentes) de DMC respectivamente y se llevó a cabo la reacción en el equipo de microondas por 1 minuto a una temperatura de 90 °C (ver tabla 2).

### **Temperatura**

Se pesaron por triplicado 0.08 g (0.74 mmol) de *orto*-fenilendiamina y 0.11 mL (0.74 mmol, 1 equivalente) de DBU y 0.31 mL (3.7 mmol, 5 equivalentes) de DMC en tubos sellados y se hicieron reaccionar durante un minuto a 100 °C, 125 °C y 150 °C respectivamente (ver tabla 2).

### **Tiempo**

Se pesaron por triplicado 0.08 g (0.74 mmol) de *orto*-fenilendiamina y se agregaron 0.11 mL (0.74 mmol, 1 equivalente) de DBU y 0.31 mL (3.7 mmol, 5 equivalentes) de DMC en tubos sellados y se hicieron reaccionar durante 2, 3 y 5 minutos respectivamente a una temperatura de 150 °C (ver tabla 2).

## **Bases**

A 5 tubos sellados se agregaron 0.08 g (0.74 mmol) de *orto*-fenilendiamina y 0.31 mL (3.7 mmol, 5 equivalentes) de DMC. A cada tubo se le añadió una base diferente, las cuales fueron, 0.092 mL (0.74 mmol, 1 equivalente) de DBN, 0.083 g (0.74 mmol, 1 equivalente) de DABCO, 0.103 mL (0.74 mmol, 1 equivalente) de trietilamina, 0.09 g (0.74 mmol, 1 equivalente) de 4-(dietilamino)piridina y 0.05 g (0.73 mmol, 1 equivalente) imidazol. Se hicieron reaccionar a 150 °C durante 5 minutos (tabla 3).

## **Optimización de condiciones de reacción (cantidades catalíticas de DBU)**

### **Carga de DBU como catalizador**

En 2 tubos sellados se midieron 0.08 g (0.74 mmol) de *orto*-fenilendiamina y se midieron 0.31 mL (3.7 mmol, 5 equivalentes) de DMC; se añadieron 0.056 mL (0.37 mmol, 0.5 equivalentes) y 0.011 mL (0.073 mmol, 0.1 equivalentes) de DBU a cada tubo sellados y se hizo reaccionar durante 5 minutos a una temperatura de 150 °C (ver tabla 5).

### **Ajuste de temperatura**

Por duplicado, se midieron 0.08 g (0.74 mmol) de *orto*-fenilendiamina, 0.31 mL (3.7 mmol, 5 equivalentes) de DMC y 0.011 mL (0.073 mmol, 0.1 equivalentes) de DBU en tubos sellados y se llevó a cabo la reacción por un tiempo de 5 minutos a una temperatura de 160 °C y 180 °C respectivamente (ver tabla 5).

### **Ajuste de Tiempo**

Se pesaron por triplicado 0.08 g (0.74 mmol) de *orto*-fenilendiamina, 0.31 mL (3.7 mmol, 5 equivalentes) de DMC y 0.011 mL (0.073 mmol, 0.1 equivalentes) de DBU

en tubos sellados y se llevó a cabo la reacción a una temperatura de 180 °C por 15, 30 y 60 minutos respectivamente (ver tabla 5).

### **Síntesis de Bencimidazolonas**

#### **Método A (cantidades estequiométricas de DBU)**

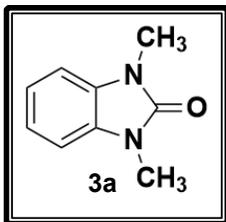
Todas las reacciones se llevaron a cabo en microondas (300 Watts) a tubo sellado asistido por microondas en ausencia de disolvente a una temperatura de 150 °C por un tiempo de 5 minutos usando 0.08 g (0.74 mmol) de materia prima, 1 equivalente de DBU (0.74 mmol) y 5 equivalentes de DMC (3.7 mmol) (ver tabla 4). Posteriormente se verificó la conversión total de reactivos a productos mediante CCD. El producto principal se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y diversas combinaciones de disolventes como fase móvil. Se tomó el punto de fusión de cada producto y se caracterizaron mediante los espectros de IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, espectrometría de masas DART de baja resolución y alta resolución (ver anexos).

#### **Método B (Cantidades catalíticas de DBU)**

Todas las reacciones se llevaron a cabo en microondas (300 Watts) a tubo sellado asistido por microondas en ausencia de disolvente a una temperatura de 180 °C por un tiempo de 60 minutos usando 0.08 g (0.74 mmol) de materia prima, 0.1 equivalentes de DBU (0.073 mmol) y 5 equivalentes de DMC (3.7 mmol) (ver tabla 4). Posteriormente se verificó la conversión total de reactivos a productos mediante CCD. El producto principal se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria. Se tomó el punto de fusión de cada producto y se caracterizaron mediante los espectros de IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, espectrometría de masas DART de baja resolución y alta resolución (ver anexos).

## Compuestos obtenidos

### 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (3a).



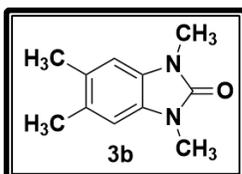
El producto se obtuvo como un sólido cristalino blanco amarillento.

**Método A:** 111 mg, 0.68 mmol, 92%.

**Método B:** 115 mg, 0.71 mmol, 96%.

p. f. 108 – 110 °C; IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$ : 3065 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 1692 ( $\text{C=O}$ );  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 400 MHz, 25 °C)  $\delta$ : 7.10 – 7.08 (*m*, 2H, CH), 6.97 – 6.95 (*m*, 2H, CH), 3.41 (*s*, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 100 MHz, 25 °C,)  $\delta$ : 154.6 ( $\text{C=O}$ ), 129.9 (2x C), 121.1 (2x CH), 107.2 (2x CH), 27.1 (2x  $\text{CH}_3$ ); MS (DART+)  $m/z$ : 163 (M + H); HRMS  $m/z$  calculado para  $^{12}\text{C}_9^{1}\text{H}_{11}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_1$  [M + H], 163.08714; encontrado 163.08705.

### 1,3,5,6-tetrametil-1,3-dihidro-2H-benc[*d*]imidazol-2-ona (3b).



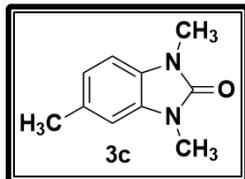
El producto se obtuvo como cristales incoloros en forma de agujas.

**Método A:** 107 mg, 0.61 mmol, 93%.

**Método B:** 115 mg, 0.65 mmol, 100%.

p. f. 155 – 158 °C; IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$ : 3083 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 1699 ( $\text{C=O}$ );  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 400 MHz, 25 °C,)  $\delta$ : 6.75 (*s*, 2H, CH), 3.37 (*s*, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (*s*, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 100 MHz, 25 °C,)  $\delta$ : 154.7 ( $\text{C=O}$ ), 129.2 (2x C), 128.1 (2x C), 108.5 (2x CH), 27.0 (2x  $\text{CH}_3$ ), 19.9 (2x  $\text{CH}_3$ ); MS (DART+)  $m/z$ : 191 (M + H); HRMS  $m/z$  calculado para  $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{15}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_1$  [M + H], 191.11844; encontrado 191.11773.

### 1,3,5-trimetil-1,3-dihidro-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3c).



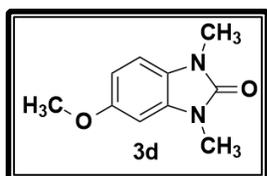
El producto purificado se obtuvo como un sólido cristalino blanco amarillento

**Método A:** 101 mg, 0.53 mmol, 90%.

**Método B:** 102 mg, 0.54 mmol, 91%.

p. f. 112 – 113 °C; IR (ATR)(cm<sup>-1</sup>) λ: 3057 (C<sub>Ar</sub>-H), 1682 (C=O); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 400 MHz, 25 °C) δ: 6.85 – 6.78 (*m*, 3H, CH), 3.39 (*s*, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.41 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN(CDCl<sub>3</sub>/TMS 100 MHz, 25 °C) δ: 154.7 (C=O), 130.9 (C), 130.1 (C), 127.8 (C), 121.6 (CH), 108.0 (CH), 106.9 (CH), 27.1 (2x CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>); MS (DART+) *m/z*: 177 (M + H); HRMS *m/z* calculado para <sup>12</sup>C<sub>10</sub><sup>1</sup>H<sub>13</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>1</sub> [M + H], 177.10279; encontrado: 177.10301.

### 5-metoxi-1,3- dimetil-1,3-dihidro-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3d).



En este ensayo se utilizó un exceso de 2 equivalentes de DBU para liberar la materia prima que venía en forma de clorhidrato.

El producto purificado se obtuvo como un sólido cristalino blanco.

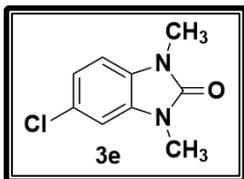
**Método A:** 67 mg, 0.35 mmol, 60%.

**Método B:** 69 mg, 0.36 mmol, 61%.

p. f. 95 – 96 °C; IR (ATR)(cm<sup>-1</sup>) λ: 3073 (C<sub>Ar</sub>-H), 1683 (C=O), 1131 (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 400 MHz, 25 °C) δ: 6.85 (*d*, 1H, CH, *J*= 8 Hz), 6.65 (*d*, 1H, CH *J*= 2.4), 6.56 (*d*, 1H, CH *J*= 2.4 Hz), 3.82 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.37 (*s*, 6H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 100 MHz, 25 °C) δ: 155.4 (C=O), 154.8 (C), 130.7 (C), 124.0 (C), 107.4 (CH), 106.2 (CH), 94.7 (CH), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (2x CH<sub>3</sub>); MS (DART+) *m/z*: 193 (M +

H); HRMS m/z calculado para  $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{13}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$  [M + H], 193.09770; encontrado 193.09740.

**5-cloro-1,3- dimetil-1,3-dihidro-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3e).**



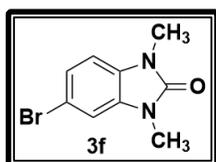
El producto purificado se obtuvo como un sólido amorfo de color rosa intenso.

**Método A:** 93 mg, 0.47 mmol, 84%.

**Método B:** 95 mg, 0.48 mmol, 86%.

p. f. 196 – 197 °C; IR (ATR)( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$ : 3067 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 1690 (C=O), 788 (C-Cl);  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TSM}$ , 400 MHz, 25 °C)  $\delta$ : 7.05 – 7.03 (*m*, 1H, CH), 6.93 (*d*, 1H, CH  $J$ = 2 Hz), 6.84 (*d*, 1H, CH,  $J$ = 8.4 Hz), 3.37 (*s*, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TSM}$ , 100 MHz, 25 °C)  $\delta$ : 154.4 (C=O), 130.7 (C), 128.5 (C), 126.6 (C), 120.9 (CH), 107.8 (CH), 107.7 (CH), 27.2 (2x  $\text{CH}_3$ ); MS (DART+) m/z: 197 (M + H); HRMS m/z calculado para  $^{12}\text{C}_9^1\text{H}_{10}^{35}\text{Cl}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_1$  [M + H], 197.04817; encontrado 197.04821.

**5-bromo-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3f).**



El producto purificado se obtuvo como un sólido amorfo de color durazno.

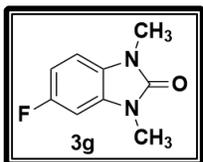
**Método A:** 81 mg, 0.34 mmol, 79%.

**Método B:** 87 mg, 0.36 mmol, 84%.

p. f. 154 – 157 °C; IR (ATR)  $\lambda$ : 2913 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 1696 (C=O);  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 25 °C, TMS)  $\delta$ : 7.19 – 7.17 (*m*, 1H, CH), 7.07 (*d*, 1H, CH,  $J$ = 2 Hz), 6.80 (*d*, 1H, CH,  $J$ = 8.4 Hz) 3.37 (*s*, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  400 MHz, 25°C)  $\delta$ : 154.3 (C=O), 131.1(C), 128.9(C), 123.8 (C), 113.7 (CH) 110.4 (CH), 108.3 (CH), 27.1 (2x  $\text{CH}_3$ ); MS

(DART+) m/z: 242 (M + H); HRMS m/z calculado para  $^{12}\text{C}_9^{1}\text{H}_9^{81}\text{Br}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_1$  [M + H], 241.9879; encontrado 241.9882.

### 5-fluoro-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3g).



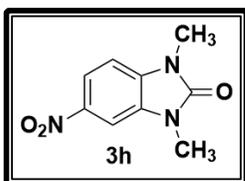
El producto purificado se obtuvo como un sólido amorfo de color rosa claro.

**Método A:** 110 mg, 0.61 mmol, 96%.

**Método B:** 112 mg 0.62 mmol, 98%.

p. f. 91 – 94 °C; IR (ATR)( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$ : 3065 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 1688 (C=O);  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  400 MHz, 25 °C)  $\delta$ : 6.83 – 6.67 (*m*, 3H, CH), 3.35 (*s*, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  100 MHz, 25 °C)  $\delta$ : 159.7 – 157.4 (*d*, 1C,  $J_{\text{C-F}} = 236.8$  Hz), 154.7 (C=O), 130.4 (C), 125.9 (C), 107.18 (2x CH), 95.6 (CH), 27.1 (2x  $\text{CH}_3$ ); MS (DART+) m/z: 181 (M + H); HRMS m/z calculado para  $^{12}\text{C}_9^{1}\text{H}_{10}^{19}\text{F}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_1$  [M + H], 181.07772; encontrado 181.07802.

### 1,3-dihidro-2H-1,3-dimetil-5-nitrobenc[d]imidazol-2-ona (3h).



El producto purificado se obtuvo como un polvo amorfo de color amarillo.

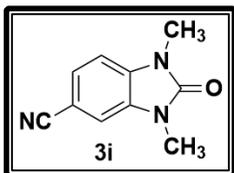
**Método A:** 88 mg, 0.42 mmol, 81%.

**Método B:** 108 mg, 0.52 mmol, 100%

p. f. 220 – 222 °C; IR (ATR)( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$ : 3071 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 1702 (C=O), 1508 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-NO}_2$ );  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TSM}$ , 400 MHz, 25°C)  $\delta$ : 8.13 – 8.10 (*m*, 1H, CH), 7.89 (*d*, 1H, CH,  $J = 2.4$  Hz), 7.03 (*d*, 1H, CH,  $J = 8.8$  Hz), 3.49 (*s*, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TSM}$ , 100 MHz, 25 °C)  $\delta$ : 154.7 (C=O), 142.5 (C), 135.0 (C), 129.8 (C), 118.4 (CH), 106.4 (CH),

103.2 (CH), 27.5 (2x CH<sub>3</sub>); MS (DART+) m/z: 208 (M + H); HRMS m/z calculado para <sup>12</sup>C<sub>9</sub><sup>1</sup>H<sub>10</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>3</sub> [M + H], 208.07222; encontrado 208.07237.

### 1,3-dimetil-2-oxo-1,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo (3i).



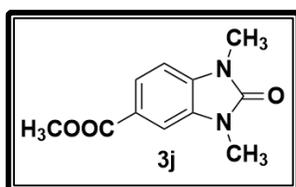
El producto purificado se obtuvo como un sólido amorfo con un ligero color rosado.

**Método A:** 96 mg, 0.51 mmol, 85%.

**Método B:** 113 mg, 0.60 mmol, 100%.

p. f. 202 – 205 °C; IR (ATR)(cm<sup>-1</sup>) λ: 3062 (C<sub>Ar</sub>-H), 2217 (CN), 1699 (C=O); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 400 MHz, 25 °C) δ: 7.44 – 7.42 (*m*, 1H, CH), 7.23 (*d*, 1H, CH, *J*= 1.2 HZ), 7.04 (*d*, 1H, CH, *J*= 8.4 Hz), 3.44 (*s*, 6H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 100 MHz, 25 °C) δ: 154.4 (C=O), 133.3 (C), 130.1 (C), 126.4 (C), 119.5 (CH), 110.3 (CN), 107.6 (CH), 104.2 (CH) 27.3 (2x CH<sub>3</sub>); MS (DART+) m/z: 188 (M + H); HRMS m/z calculado para <sup>12</sup>C<sub>10</sub><sup>1</sup>H<sub>10</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>1</sub> [M + H], 188.08239; encontrado 188.08248.

### 1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (3j).



El producto purificado se obtuvo como un sólido cristalino blanco.

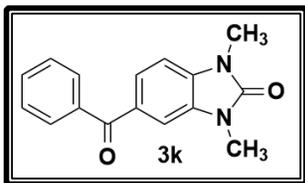
**Método A:** 95 mg, 0.43 mmol, 90%.

**Método B:** 106 mg, 0.48 mmol, 92%.

p. f. 172 – 173 °C; IR (ATR)(cm<sup>-1</sup>) λ: 3065 (C<sub>Ar</sub>-H), 1694 (C=O); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 400 MHz, 25 °C) δ: 7.88 – 7.85 (*m*, 1H, CH), 7.65 (*d*, 1H, CH, *J*= 1.6 Hz), 6.98 (*d*, 1H, CH, *J*= 8 Hz), 3.93 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.44 (*s*, 6H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 100 MHz, 25 °C) δ: 167.1 (O-C=O), 154.7 (C=O), 133.7 (C), 129.7 (C), 123.9 (C), 123.2 (CH), 108.4 (CH), 106.6 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (2x CH<sub>3</sub>); MS (DART+) m/z: 221 (M + H);

HRMS  $m/z$  calculado para  $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{13}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_3$  [M + H], 221.09262; encontrado 221.09269.

### 5-Benzoil-1,3-dihidro-1,3-dimetil-2H-benc[d]imidazolona (3k).



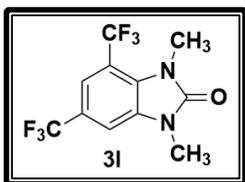
El producto purificado se obtuvo como un sólido cristalino blanco amarillento.

**Método A:** 95 mg, 0.36, 95%.

**Método B:** 100 mg, 0.38 mmol, 100%.

p. f. 165 – 167 °C; IR (ATR)( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$ : 3083 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 1699 (C=O);  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  400 MHz, 25 °C)  $\delta$ : 7.76 (*m*, 2H, CH), 7.56 (*m*, 3H, CH), 7.49 (*m*, 2H, CH), 6.99 (*d*, 1H, CH,  $J$ = 8.4 Hz), 3.47 (*s*, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  100 MHz, 25°C)  $\delta$ : 196.0 (C=O), 154.8 (C=O), 138.2 (C), 133.7 (C), 132.0 (C), 130.9 (C), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 125.6 (CH), 108.8 (CH), 106.2 (CH), 27.4 (2x  $\text{CH}_3$ ); MS (DART+)  $m/z$ : 267 (M + H); HRMS  $m/z$  calculado para  $^{12}\text{C}_{16}^{1}\text{H}_{15}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$  [M + H], 267.11335; encontrado: 267.11341 .

### 1, 3-dimetil-4, 6-bis(trifluorometil)-1, 3-dihidro-2H-benc[d]imidazolona (3l).



El producto purificado se obtuvo como un sólido cristalino blanco amarillento.

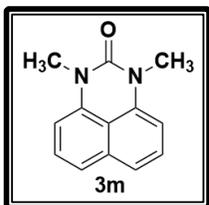
**Método A:** 85 mg, 0.29 mmol, 87%.

**Método B:** 98 mg, 0.33 mmol, 93%.

p. f. 130 – 132 °C; IR (ATR)  $\lambda$ : 3058 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 1709 (C=O), 1109 ( $\text{CF}_3$ );  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  400 MHz, 25°C)  $\delta$ : 7.67 (*s*, 1H, CH), 7.36 (*d*, 1H, CH,  $J$ = 1.2 Hz), 3.61 (*m*, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.51 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  400 MHz, 25 °C)  $\delta$ : 154.7 (C=O), 131.7 (C), 129.6 (C), 123.7 (*q*, 1C,  $J_{\text{C-F}}$ = 270 Hz), 122.9 (*q*, 1C,  $J_{\text{C-F}}$ = 270 Hz),

122.5 (C), 116.5 (CH), 111.4 (C), 107.4 (CH), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>3</sub>); MS (DART+) m/z: 299 (M + H); HRMS m/z calculado para <sup>12</sup>C<sub>11</sub><sup>1</sup>H<sub>9</sub><sup>19</sup>F<sub>6</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>1</sub> [M + H], 299.06191; encontrado: 299.06256.

### 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-perimidinona (3m).



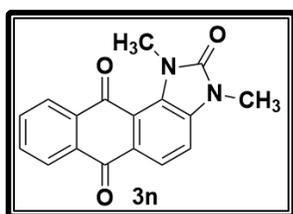
El producto purificado se obtuvo como un sólido amorfo rojizo.

**Método A:** 90 mg, 0.42 mmol, 84%.

**Método B:** 98 mg, 0.46 mmol, 91%.

p. f. 218 – 220 °C; IR (ATR)(cm<sup>-1</sup>) λ: 3055 (C<sub>Ar</sub>-H), 1661 (C=O); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 400 MHz, 25°C) δ: 7.31 – 7.21 (m, 4H, CH), 6.45 (d, 1H, CH, J= 8Hz), 3.35 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 100 MHz, 25 °C) δ: 150.8 (C=O), 137.6 (2x C), 134.1 (C), 127.6 (2x CH), 119.1 (2x CH), 114.6 (C), 103.8 (2x CH), 30.6 (2x CH<sub>3</sub>); MS (DART+) m/z: 213 (M + H); HRMS m/z calculado para <sup>12</sup>C<sub>13</sub><sup>1</sup>H<sub>13</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>1</sub> [M + H], 213.10279; encontrado: 213.10299.

### 1,3-dimetil-1,3-dihidro-antra[1,2-d]imidazo-2,6,11-triona (3n).



El producto purificado se obtuvo como un sólido cristalino amarillento.

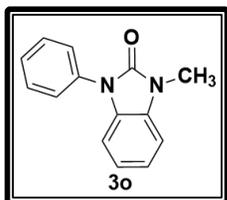
**Método A:** 86 mg, 0.29 mmol, 88%.

**Método B:** 88 mg, 0.30 mmol, 90%.

p. f. 270 – 272 °C; IR (ATR)(cm<sup>-1</sup>) λ: 3040 (C<sub>Ar</sub>-H), 1695 (C=O); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 400 MHz, 25 °C) δ: 8.27 – 8.26 (m, 1H, CH), 8.26 – 8.19 (m, 2H, CH), 7.79 – 7.77 (m, 2H, CH), 7.28 – 7.26 (m, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 25 °C, TMS) δ: 183.3 (C=O), 182.4 (C=O), 156.0 (C=O), 136.5 (C), 134.8 (C), 133.8 (C), 133.7 (C), 133.2 (C), 128.1 (C), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 122.5

(CH), 118.5 (CH), 111.2 (CH), 111.1 (CH), 33.8 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>); MS (DART+) m/z: 293 (M + H); HRMS m/z calculado para <sup>12</sup>C<sub>17</sub><sup>1</sup>H<sub>13</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>3</sub> [M + H], 293.09262; encontrado: 293.09320.

### 3-fenil-1-metil-1,3- dihidro- 2H-benc[d]imidazolona (3o).



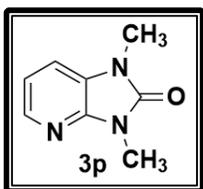
El producto purificado se obtuvo como un sólido amarillento.

**Método A:** 93 mg, 0.39 mmol, 90%.

**Método B:** 95 mg, 0.40 mmol, 92%.

p. f. 129 – 130 °C; IR (ATR) λ: 3050 (C<sub>Ar</sub>-H), 1661 (C=O); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 400 MHz, 25 °C) δ: 7.55 – 7.52 (*m*, 4H, CH), 7.41 – 7.38 (*m*, 1H, CH), 7.17 – 7.13 (*m*, 1H, CH), 7.09 – 7.03 (*m*, 3H, CH), 3.50 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 100 MHz, 25 °C) δ: 153.5 (C=O), 134.8 (C), 130.2 (C), 129.4 (2x CH), 127.5 (2x CH), 126.0 (2x CH), 121.9 (C), 121.4 (CH), 108.6 (CH), 107.6 (CH), 27.3 (CH<sub>3</sub>); MS (DART+) m/z: 225 (M + H); HRMS m/z calculado para <sup>12</sup>C<sub>14</sub><sup>1</sup>H<sub>13</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>1</sub> [M + H], 225.10279; encontrado: 225.10268.

### 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridinona (3p).



Se utilizó una mezcla de acetato de metilo-metanol en proporciones 9:1 como fase móvil para la purificación de este compuesto. El producto purificado se obtuvo como un sólido cristalino de color blanco.

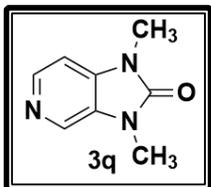
**Método A:** 62 mg, 0.38 mmol, 52%.

**Método B:** 63 mg, 0.39 mmol, 53%.

p. f. 85 – 86 °C; IR (ATR)(cm<sup>-1</sup>) λ: 3051 (C<sub>Ar</sub>-H), 1700 (C=O); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 400 MHz, 25 °C) δ: 8.05 – 8.03 (*m*, 1H, CH), 7.16 – 7.14 (*m*, 1H, CH), 7.02 – 6.98 (*m*,

1H, CH), 3.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 3.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 100 MHz, 25 °C) δ: 154.0 (C=O), 143.7 (C), 140.4 (CH), 124.4 (C), 116.7 (CH), 113.0 (CH), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>); MS (DART+) m/z: 164 (M + H); HRMS m/z calculado para <sup>12</sup>C<sub>8</sub><sup>1</sup>H<sub>10</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>1</sub> [M + H], 164.08239; encontrado 164.08228.

### 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridinona (3q).



Se utilizó una mezcla de acetato de metilo-metanol en proporciones 8:2 como fase móvil para la purificación de este compuesto El producto purificado se presentó como un sólido amorfo de color

blanco

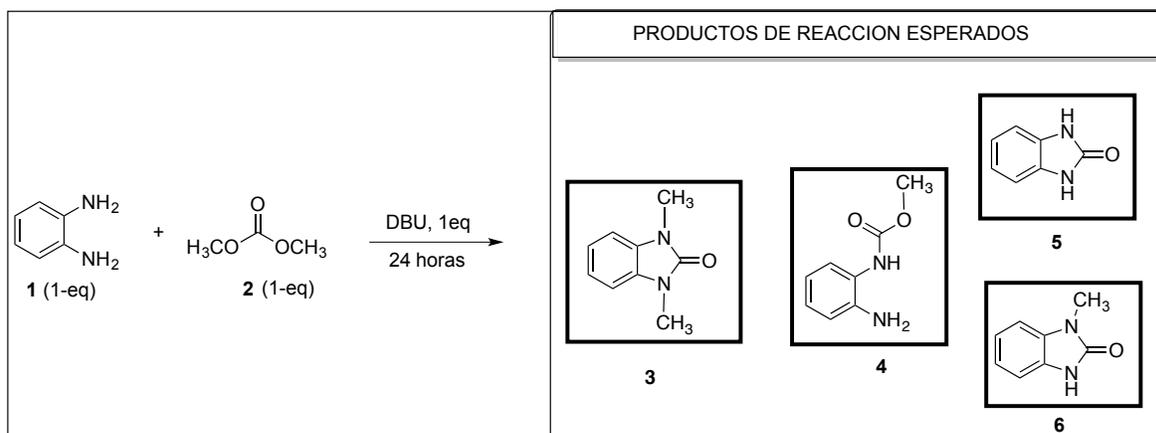
**Método A:** 61 mg, 0.37 mmol, 51%.

**Método B:** 61 mg, 0.37 mmol, 51%.

p. f. 95 – 97 °C; IR (ATR)(cm<sup>-1</sup>) λ: 3061 (C<sub>Ar</sub>-H), 1692 (C=O); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 400 MHz, 25°C) δ: 8.33 (*d*, 1H, CH, *J*= 5.6 Hz), 8.26 (*s*, 1H, CH), 6.95 – 6.93 (*m*, 1H, CH), 3.47 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.43 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS 100 MHz, 25°C) δ: 154.1 (C=O), 143.1 (2x C), 128.3 (2x CH), 102.8 (CH), 27.4 (2x CH<sub>3</sub>); MS (DART+) m/z: 164 (M + H); HRMS m/z calculado para <sup>12</sup>C<sub>8</sub><sup>1</sup>H<sub>10</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>1</sub> [M + H], 164.08239; encontrado 164.08252.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El estudio inició explorando las cualidades del carbonato de dimetilo (DMC), mencionadas anteriormente, en un modelo de reacción entre la *orto*-fenilendiamina **1** y carbonato de dimetilo (**DMC**) **2**. De acuerdo a reportes previos<sup>24, 27</sup>, sin la presencia de algún tipo de catalizador metálico y el uso de una base, se promovería la formación del carbamato correspondiente **4**. La elección de la base 1, 8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (**DBU**) se fundamentó en las atractivas propiedades que ha presentado el DBU<sup>29</sup> como: auxiliar sintético, agente carbonilante y catalizador básico en varios procesos de metilación, por lo que fue sorprendente observar la formación de los productos de ciclación **5**, de ciclación *N*-monometilado **6** y el producto de ciclación *N,N*-dimetilado **3** (Esquema 10).



**Esquema 10.** Posibles productos de la reacción entre *ortho*-fenilendiamina (**1**) con DBU y DMC.

La reacción se probó usando cantidades equimolares de la diamina, DMC y DBU (1-  
eq), la mezcla de reacción se colocó por 24 horas a reflujo del disolvente (THF,  
Tolueno y CH<sub>3</sub>CN, ensayos 1-3, tabla 1). En el caso del DMF (ensayo 4, tabla 1), se  
elevó la temperatura a 90 °C, esto para evitar la evaporación del carbonato de  
dimetilo, dado que su punto de ebullición oscila en ese valor de temperatura. Por

último en esta serie de experimentos, se realizó un ensayo (5) en ausencia de disolvente, lo anterior fue posible dado que el carbonato de dimetilo y el DBU son líquidos y la *orto*-fenilendiamina se solubiliza en esta mezcla.

**Tabla 1.** Reacción de *o*-fenilendiamina (1), DMC y DBU en diferentes disolventes

Experimento	Disolvente	Temperatura	%Conversión <sup>a</sup>	% Rendimiento <sup>a</sup> (3)
1	CH <sub>3</sub> CN	80	43	37
2	THF	78	36	34
3	DMF	100	0	0
4	Tolueno	110	0	0
5	Sin disolvente	90	50	60

a. Obtenido mediante la recuperación de la materia prima.

b. Único producto aislado.

Del análisis por cromatografía de placa delgada (CCD) de cada uno de los experimentos, se observó la presencia de la materia prima y la formación de varios productos. A pesar de lo anterior, se logró aislar uno de los productos formados. El producto fue purificado por cromatografía en columna “Flash” de silica gel, usando mezclas de acetato de etilo-hexano como eluyente. El producto fue caracterizado por espectroscopia IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. El compuesto al que se le denominó compuesto principal, resultó no ser el carbamato **4** (esquema 10) sino el derivado *N,N*-dimetilado de la bencimidazolona **3** (esquema 10). La identificación del compuesto fue sencilla debido a la simplicidad de señales en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H. El espectro de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) muestra a campo medio una señal: a δ 3.41 ppm que integra para 6 hidrógenos, correspondiente a 2 metilos (CH<sub>3</sub>) como un singulete, es un desplazamiento evidente para un metilo con conectividad a un átomo de nitrógeno. Una señal en δ 6.97 – 6.95

ppm para dos protones del sistema aromático y finalmente una señal en  $\delta$  7.10 – 7.08 ppm para otros dos protones del sistema aromático (Figura 4).

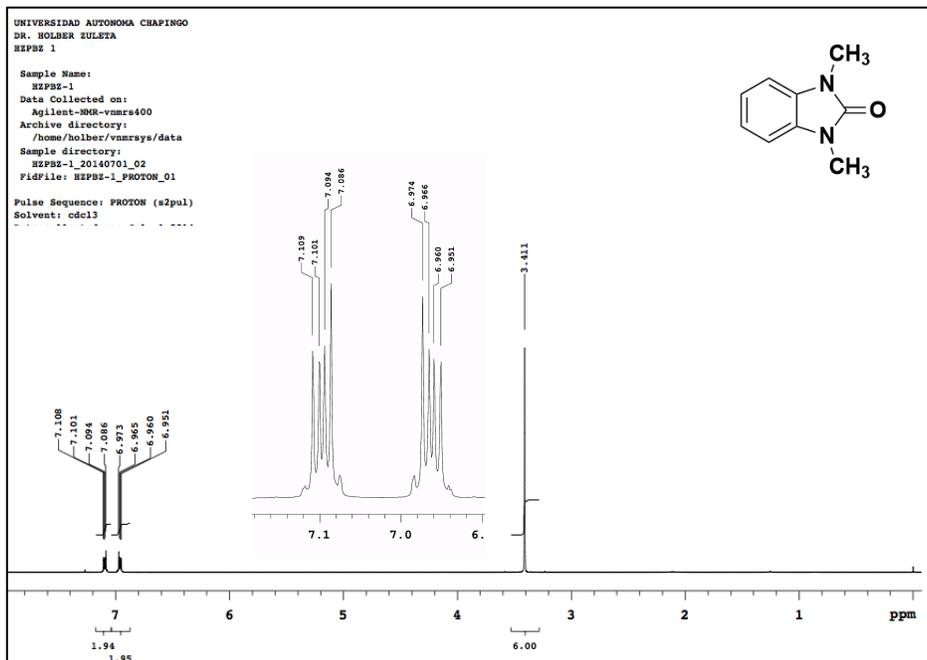


Figura 4. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto 3a.

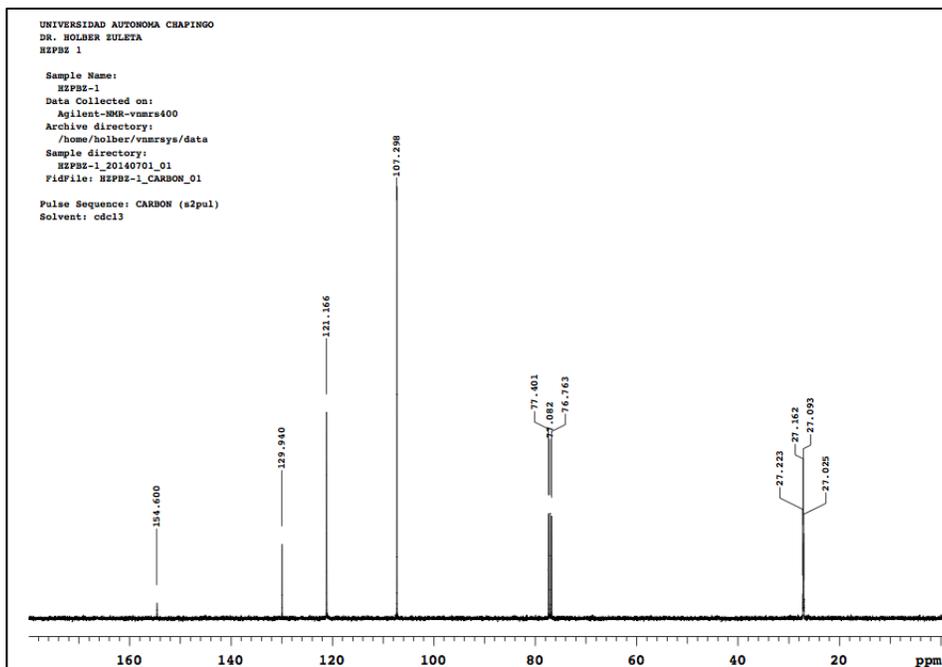


Figura 5. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto 3a

El espectro de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$  RMN 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (figura 5) del compuesto **3a**, muestra 5 señales. En la región entre  $\delta$  27.0 y 27.2 ppm, se encuentran un grupo de señales correspondientes a los 2 carbonos de tipo  $\text{CH}_3$ . El desplazamiento de la señal a  $\delta$  107.8 ppm indica la existencia de carbonos tipo CH aromático, por la intensidad de la señal se deduce la presencia de dos carbonos. La señal a  $\delta$  121.1 ppm corresponde a dos carbonos CH aromáticos siguiendo la analogía anterior, una señal a  $\delta$  129.9 ppm es característica para dos carbonos tipo cuaternario del sistema aromático. Una señal a  $\delta$  154.6 ppm se asigna a un carbono ( $\text{C}=\text{O}$ ) del grupo carbonilo típico del sistema imido. La estructura del compuesto 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (**3a**), también es confirmada con los datos del ion molecular observado en el espectro de masas (EM-DART+), que corresponde a un valor de 163 m/z y una fórmula molecular de  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ . Figura 6.

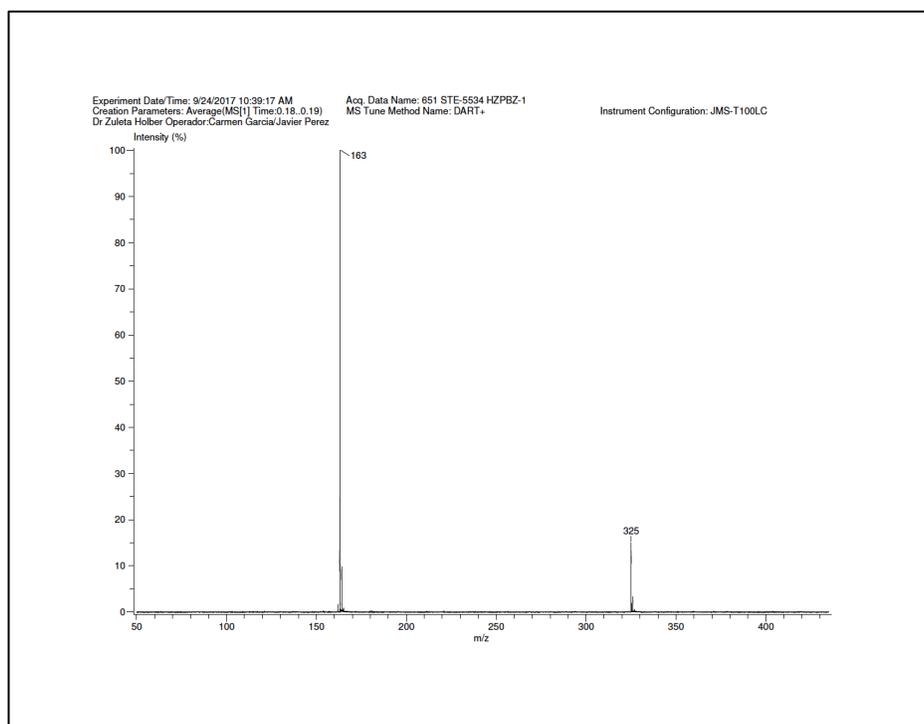


Figura 6. Espectro de Masas (DART<sup>+</sup>) del compuesto **3a**

En los primeros experimentos (1-5 tabla 1) se encontró que la mayor cantidad de conversión y de producto **3** obtenido se realizó en ausencia de disolvente, por lo que el trabajo siguiente consistió en mejorar las condiciones de reacción y optimizar los resultados previos. La primera condición que se estableció fue el uso de irradiación por microondas, para efectuar un calentamiento más eficiente con el objetivo de reducir los tiempos de reacción. Es importante recalcar que en las últimas dos décadas ha sido frecuente el uso del calentamiento asistido por microondas en numerosos procesos sintéticos. Existen una cantidad de publicaciones, en las que se describe como un método de calentamiento seguro, económico, de fácil manejo e instalación, altamente eficiente pues reduce considerablemente el tiempo de reacción, incrementa los porcentajes de rendimiento y mejora la pureza de los productos al prevenir las reacciones secundarias no deseadas; lo anterior permite mejorar la reproducibilidad de las pruebas<sup>32</sup>. Por otro lado, muchos procesos asistidos por microondas se llevan a cabo en ausencia de disolvente. En este caso particular, la *orto*-fenilendiamina (**1**) fue soluble en la mezcla de DMC y DBU, lo que permitió directamente llevar a cabo las reacciones en ausencia de disolvente. Esto quedó evidenciado en experimento 5 (tabla 1). Es importante recordar que dentro de los objetivos generales de este trabajo, consiste en lograr que la metodología sintética se desarrolle en condiciones de reacción amigables con el medio ambiente; por lo que reducir del uso de disolventes orgánicos al llevar a cabo la reacción sin ellos, es un logro sumatorio en los objetivos finales del estudio. Una vez establecidas los parámetros anteriores para este proceso (ausencia de disolvente y asistencia por MW), el camino a seguir consistió en la búsqueda de condiciones de reacción para lograr la conversión total de la materia prima **1** en productos. De acuerdo a lo

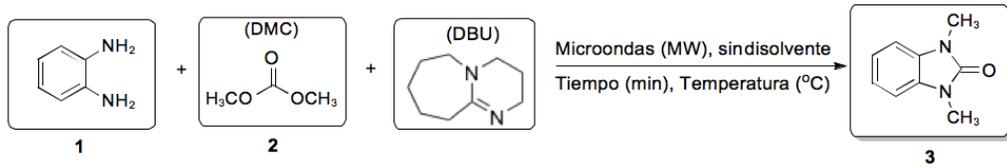
observado, promover específicamente la formación del producto **3** en mayor rendimiento. En respuesta se efectuaron ensayos ajustando los parámetros de número de equivalentes de DMC, temperatura y tiempos de reacción.

El primer parámetro que se estudió, radicó en el número de equivalentes de DMC para lograr la conversión total del sustrato. De acuerdo al producto aislado **3**, se necesita introducir un grupo carbonilo y dos grupos metilo, por lo que se aumentó escalonadamente la cantidad de DMC en 1, 3 y 5 equivalentes (Exp. 1-3. Tabla 2). En esta serie de experimentos, se logró incrementar el porcentaje de conversión y se obtuvo el producto **3** en mayor rendimiento, cuando se usaron 5 equivalentes de DMC (Exp 3. Tabla 2). Adicionalmente se hicieron experimentos (no reportados en la tabla 2) usando hasta 10 equivalentes de DMC; observándose un porcentaje de conversión y un rendimiento similar al experimento 3 (tabla 2).

El segundo parámetro estudiado fue la temperatura de la reacción, para llevar a cabo estas reacciones fue necesario usar un tubo sellado de vidrio, este tubo permite el calentamiento de la mezcla de reacción a temperatura superiores a la volatilidad o ebullición de alguno de sus reactivos o disolventes según sea al caso. El tubo sellado es un accesorio particular para el horno de MW, en el cual se acopla con un dispositivo que permite elevar su presión, sin peligro de explosión o evaporación de la mezcla de reacción. Se probaron incrementos de temperatura escalonadamente de 100-150 °C, (Exp. 4-6. Tabla 2). Desde el primer incremento de temperatura 100 °C, (Exp. 4, Tabla 2) se observó por CCD, un mayor consumo del sustrato y un mayor incremento en la obtención del producto de reacción **3**, aumentando la temperatura a 120 °C, (Exp. 5, Tabla 2), se observó la misma tendencia. A una temperatura de 150 °C (Exp. 6, Tabla 2), se logró un porcentaje de conversión del

sustrato del 75% y la formación del producto **3**, en un rendimiento del 65%. De la misma manera se incrementó la temperatura a 170 °C y 180 °C, observándose que los porcentajes de conversión y de obtención del producto **3** se mantenían constantes con respecto al alcanzado en el experimento 6 (tabla 2).

**Tabla 2.** Optimización de condiciones de reacción para obtener el compuesto **3**.

					
Experimento	DMC (eq)	Temp. (°C)	Tiempo (min.)	Conv. <sup>a</sup> (%)	Rend. <sup>b</sup> (3 %)
<b>Efecto de DMC</b>					
1	1	90	1	15	8
2	3	90	1	20	12
3	<b>5</b>	90	1	<b>25</b>	<b>15</b>
<b>Efecto de la temperatura</b>					
4	5	100	1	33	28
5	5	125	1	60	44
6	5	<b>150</b>	1	<b>75</b>	<b>65</b>
<b>Efecto del tiempo</b>					
7	5	150	2	75	65
8	5	150	3	90	78
9	5	150	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>92</b>

a. Obtenido por aislamiento de la materia prima

b. Obtenido por aislamiento del producto

El tercer parámetro a evaluar en la optimización de las condiciones del proceso, fue el tiempo de reacción, para esto se hicieron ensayos a 2, 3 y 5 minutos (Exp. 7-9, Tabla 2). A medida que se incrementó el tiempo, (2 minutos, exp. 7, tabla 2) se observaba una eficiencia mayor en el proceso de conversión y formación del producto principal **3**.

En un tiempo de 5 minutos se observó la conversión total de la materia prima y la formación de la 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (**3**) en buen rendimiento (Exp 9, tabla 2).

En resumen: se encontró que las condiciones óptimas para obtener un porcentaje de conversión del 100% y un rendimiento del producto **3** en 92%, fue el uso de un exceso de DMC, 1 equivalente de DBU, 5 minutos de reacción y 150 °C de temperatura.

Con el objeto de observar el comportamiento de la reacción bajo la acción de diferentes tipos de bases, se efectuaron varios ensayos (Exp. 2-6, tabla 3) y se comparó la eficiencia de la reacción con el modelo en el cual, se usó DBU (Exp-1, tabla 3).

**Tabla 3.** Porcentajes de conversión y rendimiento para los ensayos de la reacción de bencimidazolona con diferentes bases.

Exp	Base (1-eq)	Conv. (%)	% Rend. <sup>a</sup> ( <b>3</b> )
1	DBU	100.0	93
2	DBN	77	39
3	DABCO	54	27
4	Trietilamina	44	ND
5	Imidazol	60	ND
6	4-(dimetilamino)piridina	83	41

Condiciones de reacción: Base 1 eq, DMC 5 eq, 150 °C y 5 minutos a microondas.

a. Rendimiento aislado

ND: No detectado

En todos los ensayos se logró conversión de la reacción en productos, rendimientos aceptables para la formación del producto **3**, se lograron cuando se usó DBN, DABCO y 4-(diametilamino)piridina (Exp 2, 3, 6, tabla 3). En el caso de bases como: la trietilamina e imidazol, no se observó la formación del producto deseado. De acuerdo a este resultado, se confirmó que la base con mayor efecto en el proceso de carbonilación y metilación del 1,2-diaminobenceno, fue el DBU.

**Tabla 4.** preparación de distintos 1,2-bencimidazolonas

Exp.	sustrato	productos	Rend.(%)	Exp.	sustrato	productos	Rend.(%)
1			93	9			90
2			90	10			95
3			60	11			87
4			84	12			84
5			79	13			88
6			96	14			90
7			81	15			52
8			85	16			51

Para evaluar la generalidad de la reacción y el alcance de este protocolo desarrollado con los parámetros de reacción optimizados, se usaron diferentes diaminas aromáticas (**1b-q**) comercialmente disponibles. La mayoría de los sustratos fueron 1, 2-diaminas aromáticas sustituidas en el anillo aromático. Los grupos electrodonadores y electroattractores como sustituyentes del anillo, fueron bien tolerados bajo las condiciones de reacción, formando los correspondientes productos deseados (**3b-q**) en buenos a excelentes rendimientos (Tabla 4, exp. 1-16). Las características electrónicas de las 1,2-diaminas aromáticas, influyen en el resultado de la reacción; con grupos metilo (electrodonadores) sobre el anillo de benceno, se obtuvo el producto deseado en buenos rendimientos, considerando el aumento en la capacidad nucleofílica de las aminas aromáticas. Las 1, 2-diaminas aromáticas **1b** y **1c** fueron convertidas suavemente en los productos **3b** (93%) y **3c** (90%) en un rendimiento alto (tabla 4, exp 1 y 2). Contrario a lo anterior, la 4-metoxibencen-1,2-diamina (**1d**), solo proporcionó el producto **3d** en un 60% de rendimiento, lo anterior se puede atribuir a reacciones de descomposición del producto y al bloqueo de la reacción debido a interacciones indeseadas con subproductos de la liberación del clorhidrato de la materia prima. Después, se estudió el efecto de sustituyentes halogenados en las 1, 2-diaminas aromáticas (Exp. 4-6, Tabla 4). Para esta serie de electroattractores, se observó la formación de la bencimidazolona (**3e**) en 84% de rendimiento, cuando se usó la 4-clorobencen-1, 2-diamina (**1e**), en el caso de la 4-bromobencen-1, 2-diamina (**1f**) el rendimiento de la reacción disminuyó (78% de **3f**), por el contrario para la 4-fluorobencen-1, 2-diamina (**1g**) la formación del producto (**3g**) se logró en excelente rendimiento (96%), es probable que el efecto de electroatracción no fue la variable determinante en la disminución de la formación

del producto, es posible que la reacción a altas temperaturas podría activar procesos de descomposición como en el caso del experimento 5.

La inclusión de 1, 2-diaminas aromáticas en esta serie de experimentos, con otra clase de grupos electroattractores (Exp. 7-9 Tabla 4), derivó en las siguientes observaciones: 4-nitrobencen-1, 2-diamina (**1h**), dio lugar a una buena producción de **3h** (81%). De la misma manera, la 1, 2 diamina con el nucleo benzonitrilo (**1i**) y la 1, 2-diamina con el nucleo benzoato (**1j**), generaron las bencimidazolonas **3i** y **3j** en buenos rendimientos (85% y 93% respectivamente. Exp 8 y 9, tabla 4). Notablemente, el derivado de 1, 2-diaminas aromáticas que lleva un grupo benzoilo (**1k**), también genero el producto deseado (**3k**) en excelente rendimiento 95% (Exp. 10, tabla 4). Por otra parte, hemos también aplicado este protocolo a otros derivados con diferentes sustituyentes; la 1, 2-diaminas aromáticas bistrifluorometilada en posición 3 y 5 (**1l**), a pesar de ser un sistema bastante desactivado generó la bencimidazolona derivada (**3l**) en 87% de rendimiento (Exp. 11, tabla 4). La diamina derivada de naftaleno (**1m**), constituye un ejemplo de la ampliación del protocolo para comprobar la eficiencia de este, al obtener el producto (**3m**) en buen rendimiento (84%). De igual manera la diamina derivada de antraquinona (**1n**) generó el producto (**3n**) en un rendimiento del 88% (Exp. 12 y 13, tabla 4). En un experimento adicional se usó la *N*-fenilbencen-1,2-diamina (**1o**), sustrato en el que se evaluó la acción del sustituyente en el nitrógeno de la amina como un modelo de grupo voluminoso, curiosamente el producto de reacción (**3o**) se formó en excelente rendimiento, a pesar de las anteriores consideraciones (Exp. 14, tabla 4). Finalmente, se probaron diaminas *N*-heterocíclicas de seis miembros (Exp. 15 y 16, tabla 4). Se observó la formación de los productos **3p** y **3q** en rendimientos del 52% y 51%

respectivamente. La inestabilidad de estas diaminopiridinas en las condiciones de reacción podría ser unos de los factores que influyen en la baja generación de los productos deseados, lo anterior asociado a procesos de descomposición, etc.

Los aspectos observados en los resultados, acentúan poderosamente el efecto que juega el papel de la mezcla DMC/DBU en el alcance de la reacción, dada la poca discriminación en el tipo de 1, 2-diamina usada, ya sea que contenga grupos electrodonadores o electroattractores. Es enorme resaltar la importancia de este sistema como un sistema de reactivos alternativos en el desarrollo de la síntesis de moléculas biológicamente importantes que contengan el núcleo de bencimidazolona.

A pesar de que el protocolo demostró ser eficiente en la obtención de los derivados de las bencimidazolonas, un aspecto que llamó la atención fue la participación del DBU en el proceso. Evidentemente el DBU no es parte de la estructura de un producto secundario aislable, por lo que surge la incógnita de la acción del DBU en su papel no solo como base, sino como catalizador. En varios trabajos se expone la capacidad del DBU, en procesos de organocatálisis y particularmente cuando forma líquido iónico con algunos compuestos carbonílicos<sup>24, 27, 29</sup>. Para establecer la posible actividad catalítica del DBU en este proceso en particular se llevaron a cabo experimentos, en los cuales se evaluó la carga del catalizador (Exp 1-3, tabla 5). Los ensayos comenzaron con una disminución de la cantidad de DBU utilizada, desde una cantidad sub-estequiométrica a una catalítica (10% mol).

El primer experimento consistió en el modelo a comparar, en donde se conservaron las condiciones de reacción de la metodología estequiométrica. Cuando se redujo a la mitad la cantidad del DBU (Exp. 2 tabla 5), disminuyó el porcentaje de conversión y el rendimiento en la producción de **3a**, lo anterior se había previsto, tomando en

cuenta las condiciones de reacción. Luego se disminuyó la carga del DBU a 10% mol, (Exp. 3 tabla 5), de igual forma la disminución en el porcentaje de conversión y en la formación del producto fue notable. A pesar de la poca cantidad de producto (**3a**) que se logró (6%) obtener, existía un efecto catalítico por la carga del DBU usado. Este resultado condujo al proceso a probar un ajustes en los otros parámetros de la reacción (temperatura y tiempo de reacción).

**Tabla 5.** Evaluación de efecto catalítico de DBU y ajuste de parámetros de reacción para obtención de **3a**.

Experimento	DBU (mol%)	Temp. (°C)	Tiempo (min.)	Conv. <sup>a</sup> (%)	Rend. <sup>b</sup> (%)
Carga del catalizador					
1	100	150	5	100	92
2	50	150	5	60	44
3	10	150	5	15	6
Efecto de la temperatura					
4	10	160	5	20	11
5	10	180	5	25	19
Efecto del tiempo					
6	10	180	10	40	31
7	10	180	30	70	49
8	10	180	60	<b>100</b>	<b>95</b>

a. Porcentaje obtenido por aislamiento de la materia prima.

b. Porcentaje obtenido por aislamiento del producto deseado

Uno de los parámetros que se modificó fue la temperatura, se probó el calentamiento a 160 °C (Exp 4, tabla 5), inmediatamente se observó un ligero aumento en la conversión y formación del producto deseado, en base a lo anterior se incrementó de nuevo la temperatura en 20 °C alcanzando una temperatura de 180 °C (Exp. 5, tabla 5), de nuevo se observó un incremento en el porcentaje de conversión y en la producción de **3a**. A pesar de que no se logró el consumo total de la materia prima pero si un incremento en la cantidad de producto obtenido, era evidente que el bajo rendimiento en la obtención del producto deseado no se debía a una descomposición térmica de la materia prima o del producto. Era probable que la reacción no había

terminado. Dado que la temperatura era muy alta se condujo el experimento a incrementar el tiempo de reacción. Al acrecentar el tiempo de reacción a 10 minutos se observó un aumento más notable en la conversión y ligeramente un incremento en la concentración del producto deseado (Exp 6, tabla 5). Se elevó el tiempo de reacción a 30 minutos, manteniendo constante los otros parámetros establecidos y de nuevo se logró aumentar la conversión en un 70% y el rendimiento en la obtención de **3a** del 49%. (Exp 7, tabla 5). De acuerdo con la tendencia previa y los resultados observados al someter el proceso a mayores tiempos de reacción, a un tiempo a 60 minutos, 0.1-*eq* del DBU, 5-*eq* de DMC y a una temperatura de 180 °C, se observó una conversión del 100% y un 95% de rendimiento en la obtención de la bencimidazolona **3a** (Exp 8, tabla 5).

En este punto de la metodología, se puede afirmar que ha funcionado lo más apegado posible a los principios de la química verde, usando organocatálisis, tiempos moderados de reacción, reacción “one-pot” y sin uso de disolventes orgánicos para la síntesis.

Después de estimar la capacidad catalítica del DBU, fue necesario evaluar la generalidad de la reacción y el alcance del protocolo con los nuevos parámetros de reacción optimizados, al igual que en los experimentos mostrados en la tabla 4. Se usó una serie de diferentes diaminas aromáticas (**1a-q**) comercialmente disponibles. La mayoría de los sustratos fueron 1, 2-diaminas aromáticas sustituidas en el anillo aromático, una amina secundarias y algunos sistemas 1,2-diaminas heterocíclicas. Los resultados de estos experimentos solo confirma la eficiencia del proceso, pero en este caso en cantidades catalíticas del DBU. En este proceso se puede observar

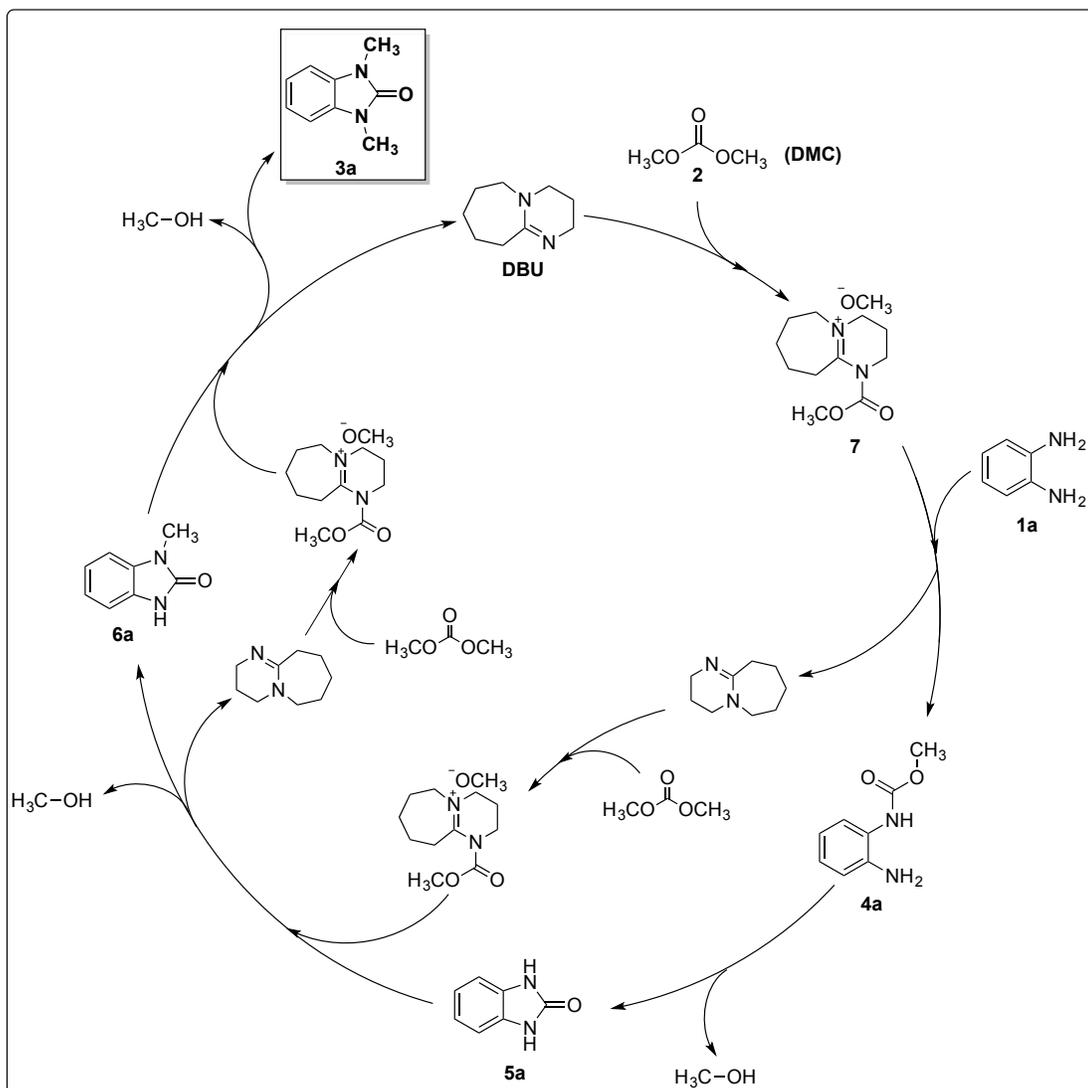
algunos detalles que llaman la atención; en todos los ensayos hubo un incremento en el porcentaje de obtención de los productos deseados.

**Tabla 6.** Síntesis de benzimidazolonas usando DBU catalítico y comparación con reacciones en condiciones estequiométricas.

Exp.	productos	Cond. A Rend.(%)	Cond. B Rend.(%)	Exp.	productos	Cond. A Rend.(%)	Cond. B Rend.(%)	Exp.	productos	Cond. A Rend.(%)	Cond. B Rend.(%)
1		92	96	7		96	98	13		84	91
2		93	100	8		81	100	14		88	90
3		90	91	9		85	100	15		90	92
4		60	61	10		90	92	16		52	53
5		84	86	11		95	100	17		51	51
6		79	84	12		87	93				

En algunos ejemplos el incremento fue muy leve, sin embargo, en otros experimentos el incremento fue notable alcanzándose rendimientos cuantitativos de la reacción. (Exp. 2, 8, 9 y 11, tabla 6). Es importante resaltar, que el uso del DBU como catalizador potencia los resultados de este proceso al concepto de organocatálisis, a pesar de incrementar la temperatura y el tiempo de reacción. Los procesos organocatalíticos son atractivos por el poco consumo de reactivos que en algunos casos son costosos y de difícil acceso desde el punto de vista comercial.

Para explicar la función catalítica del DBU, se debe analizar el mecanismo de reacción del proceso. De acuerdo a la literatura<sup>23, 24</sup>, es conocido la formación de la sal o líquido iónico **7**, producto de la mezcla de DBU y DMC (esquema 11).



**Esquema 11.** Posible mecanismo de la reacción de carbonilación y metilación para la formación de la bencimidazolona **3a**

El intermediario **7**, podría sufrir el ataque nucleofílico de la amina (**1a**), para formar el carbamato **4<sup>a</sup>** que se cicla a la bencimidazolona **5a**. Simultáneamente en este punto del proceso se ha generado metanol y además DBU, el cual regresa al ciclo catalítico para formar el intermediario iónico **7**, que es necesario para el proceso de metilación

que genera el compuesto monometilado **6a**. Del proceso anterior se liberó metanol y nuevamente DBU que al mezclarse con DMC genera el intermediario **7**, con el cual se logra la segunda metilación generando el producto final **3a** y metanol y DBU, que entra de nuevo al proceso catalítico.

La metodología propuesta conlleva un proceso de carbonilación y metilación "one-pot" por lo que es congruente con el principio de reducción de derivados (Figura 3, 8), usa el DBU como catalizador por lo que sigue el principio de catálisis (Figura 3, 9), también reduce el tiempo de reacción de 24 horas a reflujo a 1 hora en microondas siguiendo los principios de eficiencia de energía (Figura 3, 6) y de síntesis menos riesgosa (Figura 3, 3), al obtener como residuos CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, los cuales son inocuos, también se siguió el principio de prevención de residuos (Figura 3, 1) y, en la mayoría de los casos, se obtuvieron rendimientos más altos en comparación con metodologías previas por lo que se siguió el principio de economía atómica (Figura 3, 2).

Con base en los resultados observados, y el mecanismo propuesto para su formación, podemos afirmar que: la síntesis de las *N,N*-dimetilbencimidazolonas (**1a-q**), ocurre en un proceso de carbonilación y metilación "one-pot", en condiciones de reacción apegadas a los principios de la química verde.

## Conclusiones

1. Se logró desarrollar y aplicar una metodología sintética general para la preparación de bencimidazolonas utilizando diferentes tipos de diaminas, carbonato de dimetilo y DBU catalítico, asistido por microondas.
2. Se logró preparar en un solo paso (mezcla tricomponente) y de manera eficiente, 17 diferentes tipos de bencimidazolonas a partir de materias primas simples y de disponibilidad comercial.
3. La metodología desarrollada introduce características de un proceso en el ámbito de la química verde. El uso de carbonato de dimetilo; un reactivo no tóxico y versátil, además del uso de catalizadores orgánicos como el DBU, calentamiento mediante microondas, productos de deshecho no contaminantes como CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O y rendimientos altos en la obtención de los productos.
4. Los diecisiete compuestos obtenidos se caracterizaron por el análisis de los espectros de infrarrojo, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y de espectrometría de masas de baja resolución y de alta resolución. Dos de los productos caracterizados no tiene reportes previos de su síntesis (compuestos **3f** y **3n**).
5. No se observó ningún efecto significativo en cuanto a la naturaleza electroattractora o electrodonadora de los sustituyentes sobre el rendimiento de los productos, sin embargo, las reacciones sobre diaminopiridinas presentaron un rendimiento menor.



## Referencias

1. Smith RM, In *Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Preston, P.M., Ed. Wiley Interscience: New York, N. Y. 1980.
2. Pozharskii AF, Soldatenkov AT, y Katritzky AR. 2<sup>a</sup> ed. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*. John Wiley and Sons: New York, N.Y. 2011
3. Barreca M L, Rao A, Luca L D, Iraci N, Monforte A M y Maga G. Et al. Discovery of novel benzimidazolones as potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors active against wild-type and mutant HIV-1 strains. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (E. E. A. A.) 2007; 17 (7), 1956-1960.
4. Singh A, Syme CA, Singh AK, Devor DC y Bridges RJ. Benzimidazolone activators of chloride secretion: potential therapeutics for cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 296 (2), 600-611.
5. Brucko M, Tahir SK, Song X, Chen J, Ding H, Huth JR, Et al. N-Aryl-benzimidazolones as novel small molecule HSP90 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010; 20 (24), 7503-7506
6. DeSimone RW, Blum y Charles A. Substituted 3-(2-benzoxazolyl)-benzimidazol-2-(1H)-ones: A new class of GABAA brain receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000; 10 (24), 2723-2726.
7. Budzik B, Garzya V, Shi D, Walker G, Woolley-Roberts M, Pardoe, J. Et al. Novel N-Substituted Benzimidazolones as Potent, Selective, CNS-Penetrant, and Orally Active M1 mAChR Agonists. *Med. Chem. Lett.* 2010; 1 (6), 244-248.
8. Ahmad I, Hameed S, Duddeck H, Lensen S, Rustenbeck I, Ahmad RZ. N-Arylsulfonyl-benzimidazolones as Potential Hypoglycemic Agents. *Naturforsch.* 2002; 57b, 349-354.

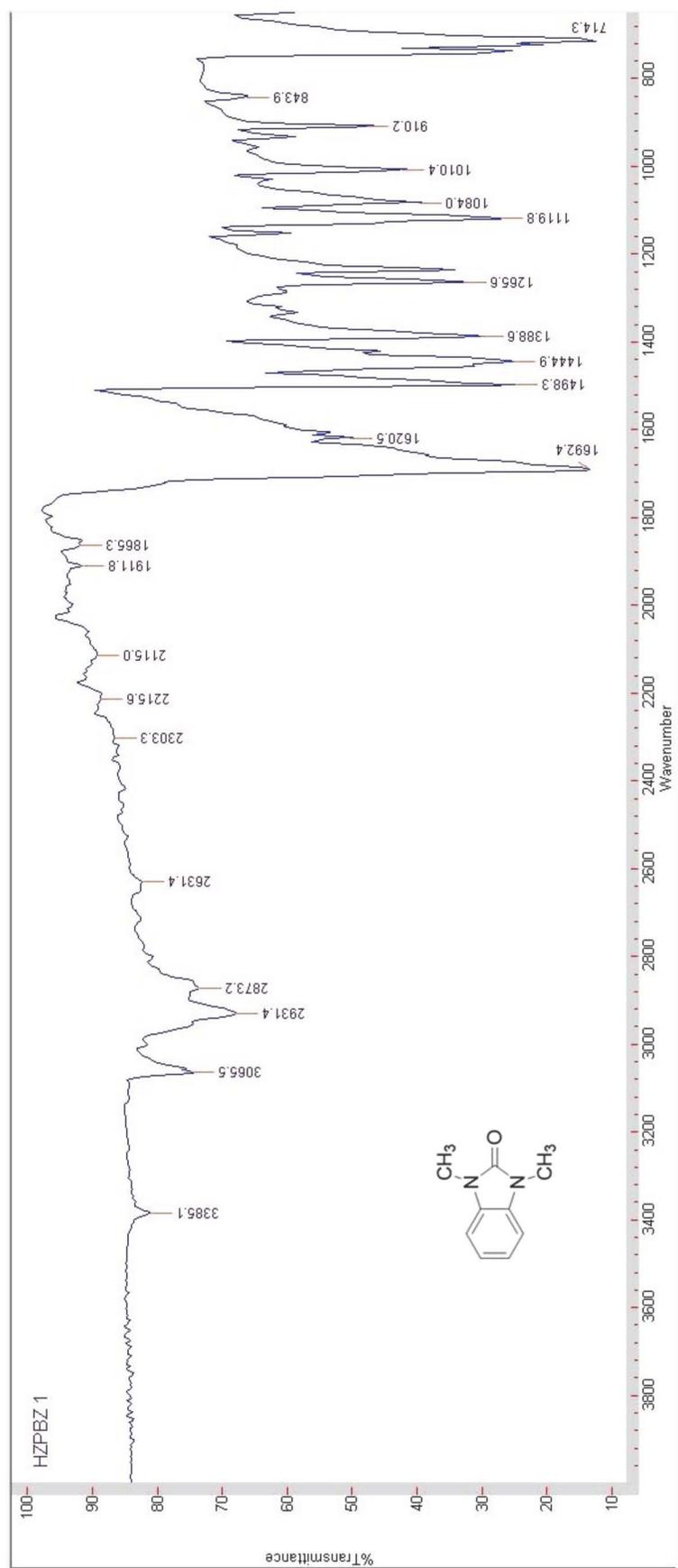
9. Demont EH, Bamborough P, Chung C, Craggs PD, Fallon D, Gordon LJ. Et al. 1,3-Dimethyl Benzimidazolones Are Potent, Selective Inhibitors of the BRPF1 Bromodomain. *Med. Chem. Lett.* 2014; 5 (11), 1190-1195.
10. Taylor SJ, Padyana AK, Abeywardane A, Liang S, Hao M-H, De Lombaert S. Et al. Discovery of Potent, Selective Chymase Inhibitors via Fragment Linking Strategies. *J. Med. Chem.* 2013; 56 (11), 4465-4481.
11. Wu W-L, Burnett DA, Spring R, Greenlee MS, Favreau L, Fawzi A. Et al. Dopamine D1/D5 Receptor Antagonists with Improved Pharmacokinetics: Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Phenol Bioisosteric Analogues of Benzazepine D1/D5 Antagonists. *J. Med. Chem.* 2005; 48 (3), 680-693.
12. Gorla SK, Kavitha M, Zhang M, Liu X, Sharling L, Gollapalli DR. Et al. Selective and Potent Urea Inhibitors of *Cryptosporidium parvum* Inosine 5'-Monophosphate Dehydrogenase. *J. Med. Chem.* 2012; 55 (17), 7759-7771.
13. Wright JL, Gregory TF, Kesten SR, Boxer PA, Serpa KA, Meltzer LT. Et al. Subtype-Selective N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antagonists: Synthesis and Biological Evaluation of 1-(Heteroarylalkynyl)-4-benzylpiperidines. *J. Med. Chem.* 2000; 43 (18), 3408-3419.
14. Liu W, Lau F, Liu K, Wood HB, Zhou G, Chen Y. Et al. Benzimidazolones: A New Class of Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) Modulators. *J. Med. Chem.* 2011; 54 (24), 8541-8554.
15. Lee S-K, Ji Z-Q, Zhang J-W, Guo Z-Y, Wu W-J. Synthesis of 1-Acyl-3-isopropenylbenzimidazolone Derivatives and Their Activity against *Botrytis cinerea*. *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58 (5), 2668-2672.
16. Shang X, Li B, Li C, Wang X, Zhang T, Jiang S. Preparation and enhanced visible light catalytic activity of TiO<sub>2</sub> sensitized with Benzimidazolone Yellow H3G. *Dyes and Pigments.* 2013; 98 (3), 358-366.

17. Clark RL y Pessolano AA. Synthesis of Some Substituted Benzimidazolones. *J. Am. Chem. Soc.* 1958; 80 (7), 1657-1662.
18. Yang Z, Wang J, Li L, Ye C. Liu H. Synthesis and characteristic of 5,6-dinitro and 5,6-diaminobenzimidazolone-2. *J. Heterocyclic Chem.* 2009; 46 (4), 788-790.
19. Kuethe JT, Varon J. Childers KG. Rearrangement of spiro-benzimidazolines: preparation of N-alkenyl- and N-alkyl-benzimidazol-2-ones. *Tetrahedron.* 2007; 63 (46), 11489-11502.
20. McLaughlin M, Palucki M. Davies IW. Efficient Access to Cyclic Ureas via Pd-Catalyzed Cyclization. *Org. Lett.* 2006, 8 (15), 3311-3314.
21. Ernst JB, Tay NES, Jui NT, Buchwald SL. Regioselective Synthesis of Benzimidazolones via Cascade C–N Coupling of Monosubstituted Ureas. *Org. Lett.* 2014; 16 (14), 3844-3846.
22. Yu B, Zhang H, Zhao Y, Chen S, Xu J, Hao L. Et al. DBU-Based Ionic-Liquid-Catalyzed Carbonylation of o-Phenylenediamines with CO<sub>2</sub> to 2-Benzimidazolones under Solvent-Free Conditions. *Catal.* 2013; 3 (9), 2076-2082.
23. Fu Y, Baba T, Ono Y. (2001). Carbonylation of o-Phenylenediamine and o-Aminophenol with Dimethyl Carbonate Using Lead Compounds as Catalysts. *J. Catal.* 2001; 197 (1), 91-97.
24. Nale DB, Bhanage BM. Copper-catalyzed efficient synthesis of a 2-benzimidazolone scaffold from 2-nitroaniline and dimethyl carbonate via a hydrosilylation reaction. *Green Chem.* 2015; 17 (4), 2480- 2486
25. Sanderson K. Chemistry: It's not easy being green. *Nature.* 2011; 469, 18-20.
26. a) Selva M. Green approaches to highly selective processes: Reactions of dimethyl carbonate over both zeolites and base catalysts. *Pure Appl. Chem.* 2007; 79 (11), 1855-1867.  
b) Tundo P y Selva M. The chemistry of dimethyl carbonate. *Acc. Chem. Res.* 2002; 35 (9), 706-716.  
c) Shien WC, Dell S y Repic O. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) and Microwave-Accelerated Green Chemistry in Methylation of Phenols, Indoles, and Benzimidazoles with Dimethyl Carbonate. *Org. Lett.* 2001; 3 (26), 4279-4281.

- d) Shien WC, Dell S y Repič O. Nucleophilic Catalysis with 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) for the Esterification of Carboxylic Acids with Dimethyl Carbonate. *J. Org. Chem.* 2002; 67 (7), 2188-2191.
27. Tundo P, Rossi L y Loris A. Dimethyl Carbonate as an Ambident Electrophile *J. Org. Chem.* 2005; 70 (6), 2219-2224.
28. Fiorani G, Perosa A y Selva M. Dimethyl carbonate: a versatile reagent for a sustainable valorization of renewables. *Green Chemistry.* 2018; 20 (2), 288-322.
29. a) Bhupathi R, Madhu B, Devi BR, Reddy CVR y Dubey PK. DBU acetate mediated: one-pot multi component syntheses of dihydropyrano[3,2-c]quinolones. *J Heterocyclic Chem.* 2015; 53 (6), 1911-1915
- b) Price EK, Larrivée-Aboussafy C, Lillie BM, McLaughlin RW, Mustakis J y Hettenbach K. W. El al. Mild and Efficient DBU-Catalyzed Amidation of Cyanoacetates. *Org. Lett.* 2009; 11 (9), 2003–2006.
- c) Carafa M, Mesto E y Quaranta E. DBU-Promoted Nucleophilic Activation of Carbonic Acid Diesters. *Eur. J. Org. Chem.* 2011; 13 (13), 2458–2465.
30. Shaikh I. Organocatalysis: Key Trends in Green Synthetic Chemistry, Challenges, Scope towards Heterogenization, and Importance from Research and Industrial Point of View. *Journal Of Catalysts.* 2014; 1-35.
31. . Hayashi Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chem. Sci.* 2016; 7(2), 866-880.
32. Kappe C, Dallinger D y Murphree S. Practical microwave synthesis for organic chemists. Weinheim: *Wiley-VCH.* 2012.
33. Hayes B. Microwave synthesis. Matthews, NC: CEM Pub. 11 y 12. 2002.
34. Perrin D, Armarego W y Perrin D. Purification of laboratory chemicals. Oxford [u.a.]: Pergamon Press. 1982
35. Anastas P y Eghbali N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* 2010; 39(1), 301-312.

36. Trost B. (). The atom economy a search for synthetic efficiency. *Science*. 1991; 254(5037), 1471-1477.
37. Alvarez F, Ghérardi A, Nebois P, Sarciron M, Pétavy A y Walchshofer N. Benzimidazole-4,7-diones as Inhibitors of Protozoal (*Toxoplasma gondii*) Purine Nucleoside Phosphorylase. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2002; 12(6), 977-979.

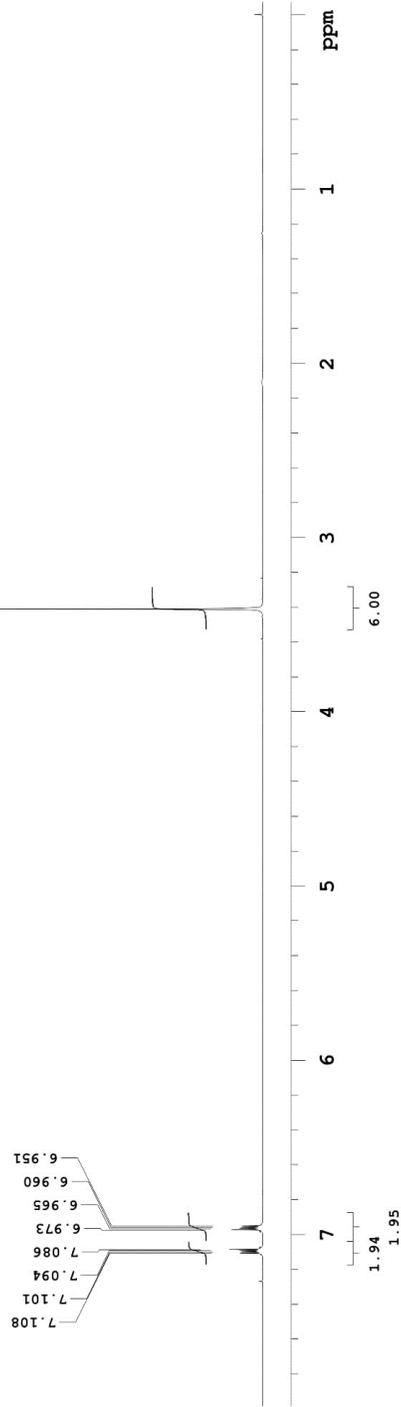
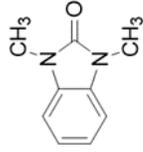
## **Anexos**



Anexo 1. Espectro de infrarrojo de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (3a).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 1

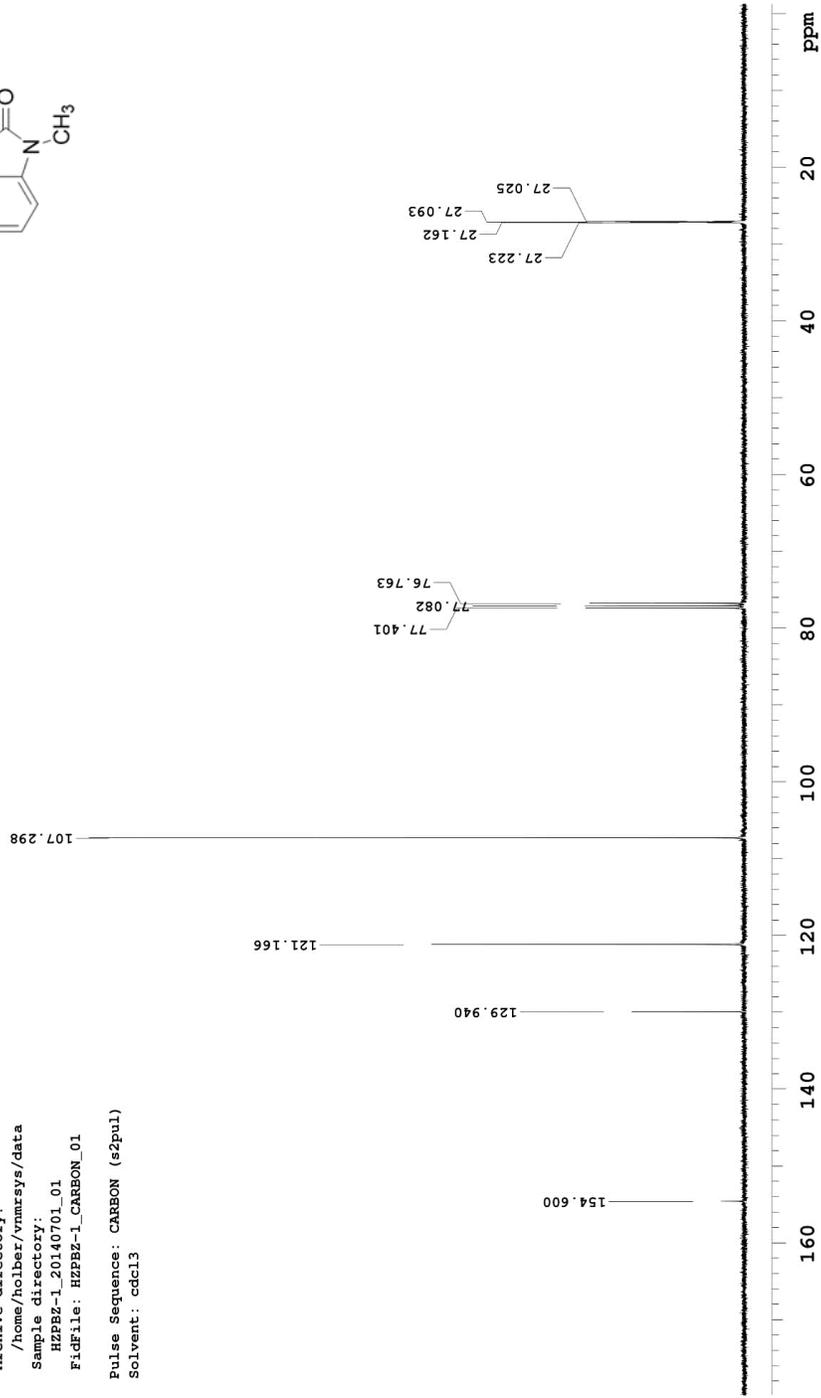
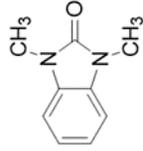
Sample Name:  
HZPBZ-1  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-1\_20140701\_02  
FidFile: HZPBZ-1\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



Anexo 2. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (**3a**).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 1

Sample Name:  
HZPBZ-1  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
sample directory:  
HZPBZ-1\_20140701\_01  
FicFile: HZPBZ-1\_CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3

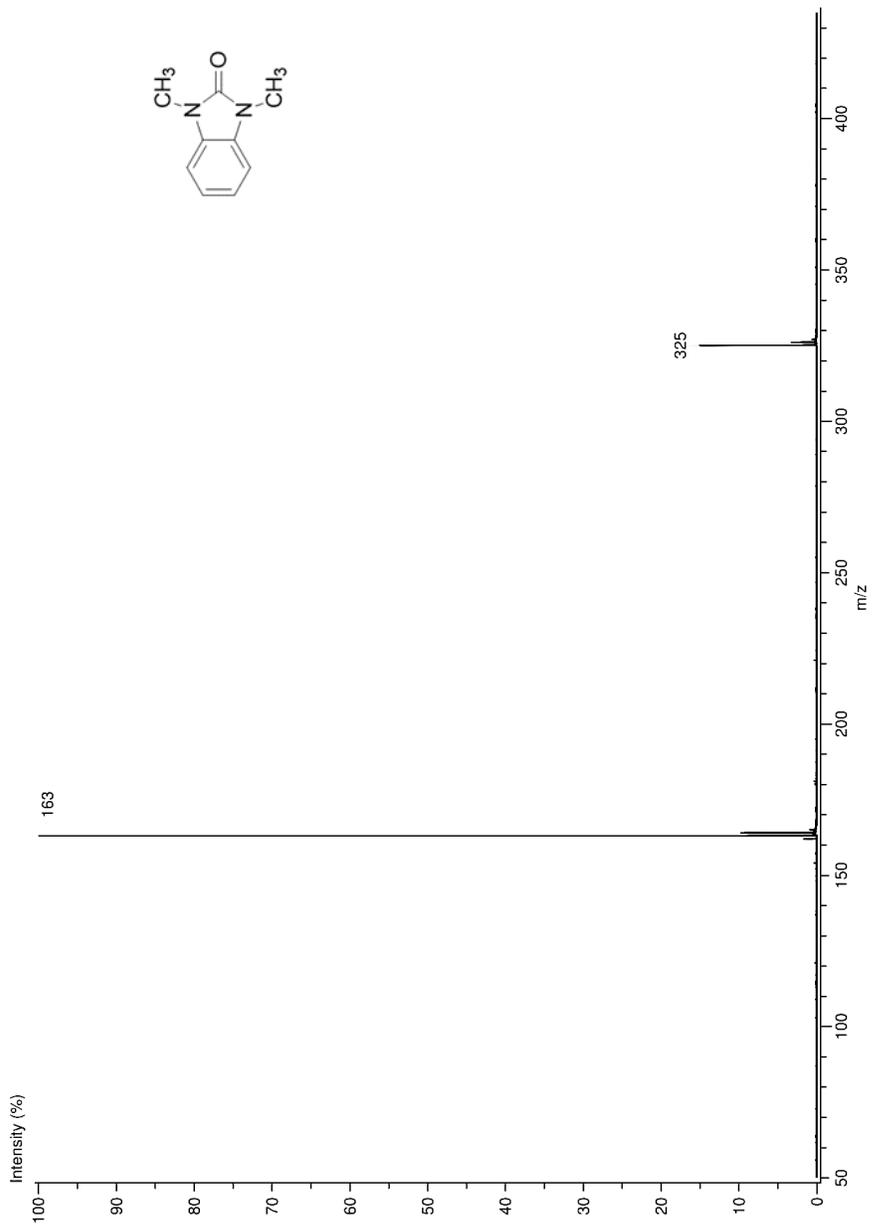


Anexo 3. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (3a).

Experiment Date/Time: 9/24/2015 10:39:17 AM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.18, 0.19)  
Dr Zuleta Holber Operador: Carmen Garcia/Javier Perez

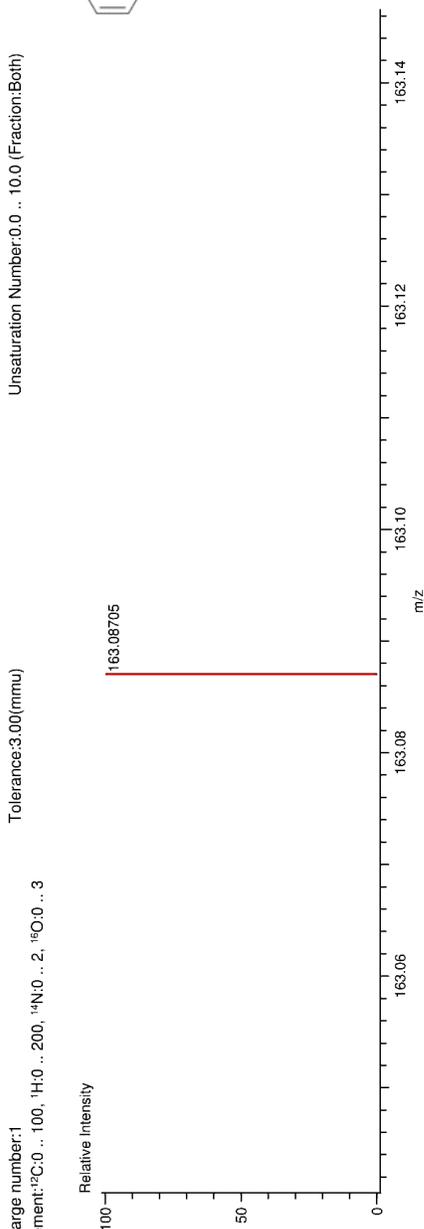
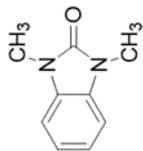
Acq. Data Name: 651 STE-5534 HZPBZ-1  
MS Tune Method Name: DART+

Instrument Configuration: JMS-T100LC



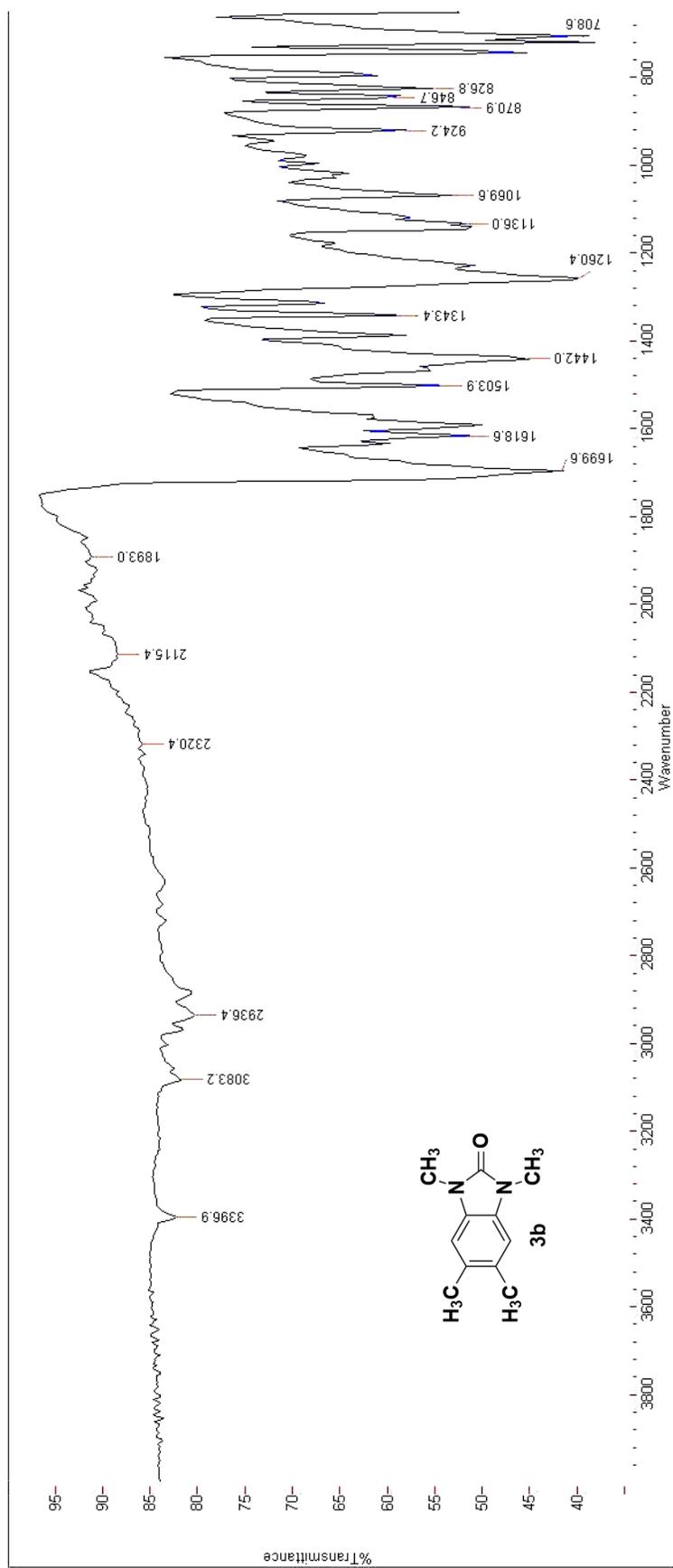
Anexo 4. Espectro de masas de alta resolución de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (3a).

Data:651 STE-5534 HZPBZ-1  
 Sample Name:Dr Zuleita Holber Operador:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0..0)  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 2, <sup>16</sup>O:0 .. 3  
 Tolerance:3.00(mmu)  
 Unsaturacion Number:0.0 .. 10.0 (Fraction:Both)  
 Acquired:9/24/2015 10:39:17 AM  
 Operator:AccuTOF  
 Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600  
 Created:10/14/2015 10:43:41 AM  
 Created by:AccuTOF



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturacion Number
163.08705	144043.53	163.08714	-0.08	-0.51	<sup>12</sup> C <sub>9</sub> <sup>1</sup> H <sub>11</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	5.5

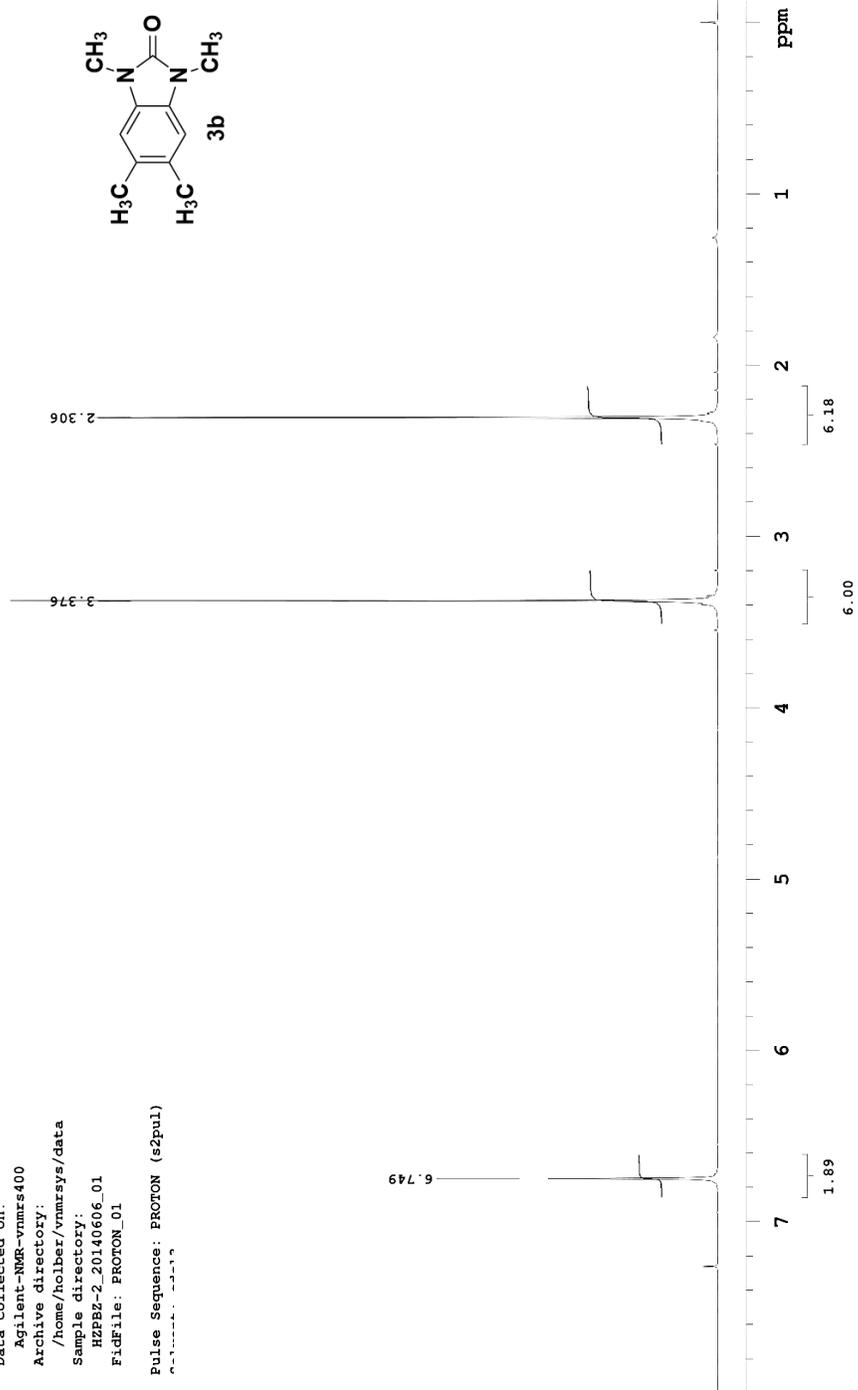
Anexo 5. Espectro DART de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (3a).



Anexo 6. Espectro infrarrojo de 1,3,5,6-tetrametil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (**3b**).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 2

Sample Name:  
HZPBZ-2  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-2\_20140606\_01  
FidFile: PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)

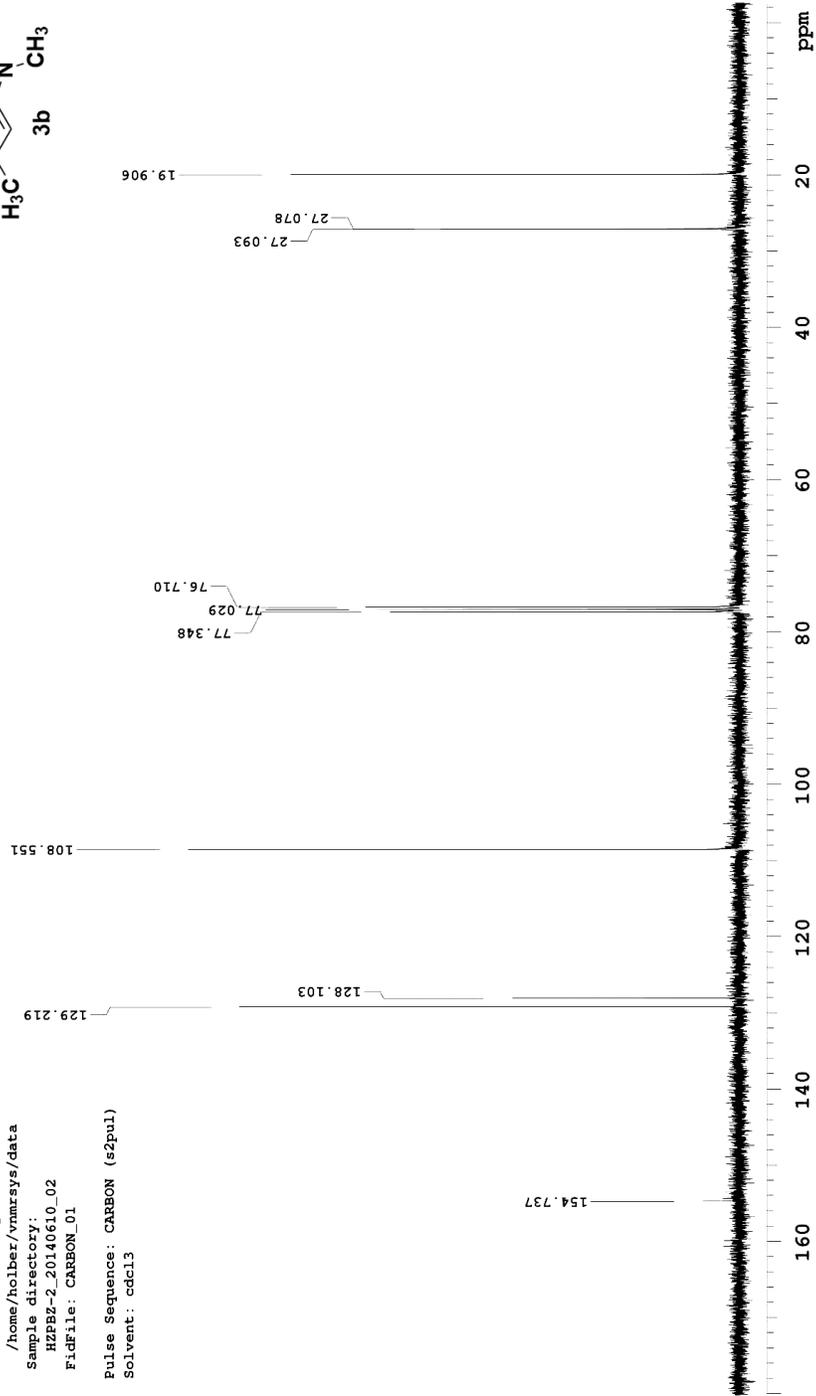
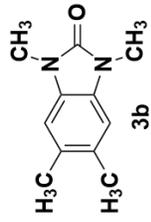


Anexo 7. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 1,3,5,6-tetrametil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (3b).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 2

Sample Name:  
HZPBZ-2  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
sample directory:  
HZPBZ-2\_20140610\_02  
Filefile: CARBON\_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



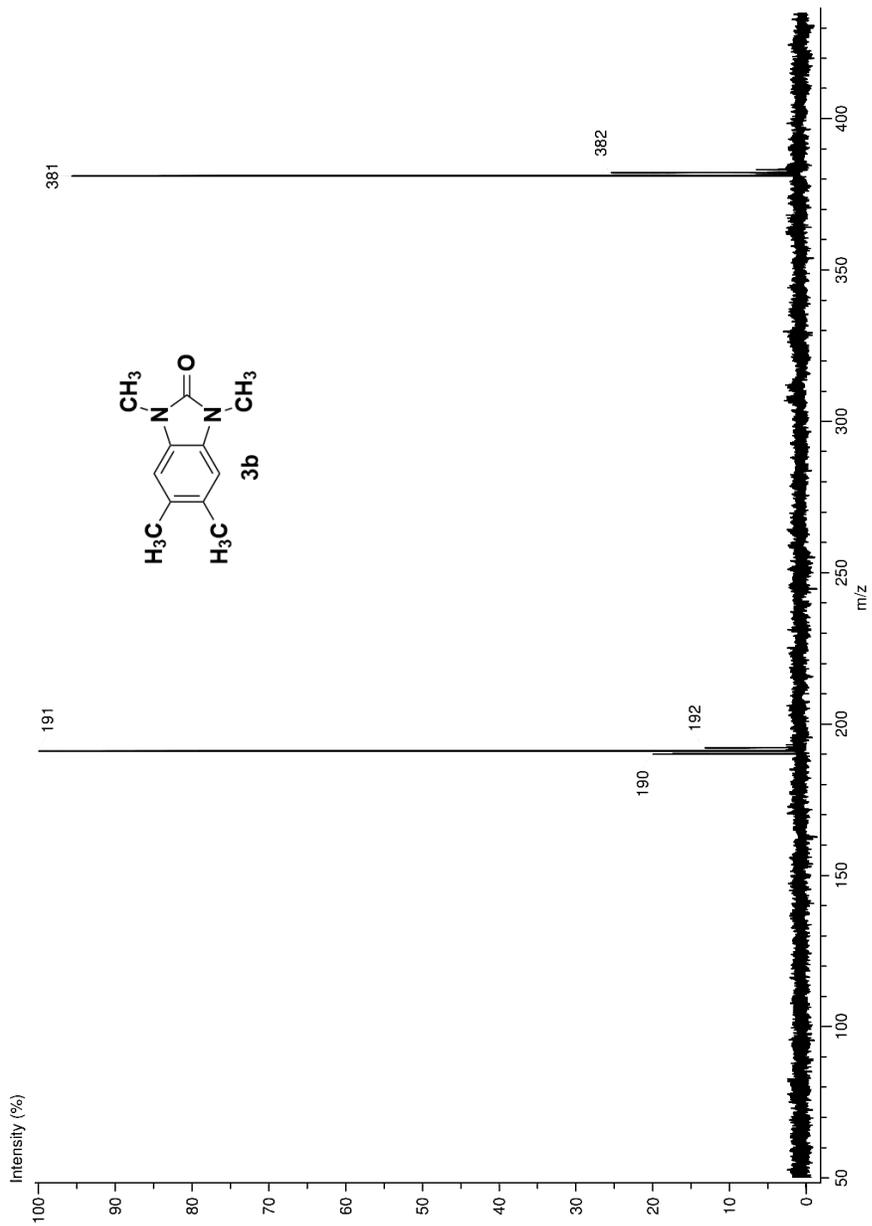
Anexo 8. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de 1,3,5,6-tetrametil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (3b).

Experiment Date/Time: 9/24/2015 10:40:59 AM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.17, 0.17)  
Dr Zuleta Holber Operator: Carmen Garcia/Javier Perez

Acq. Data Name: 652 STE-5535 HZPBZ-2

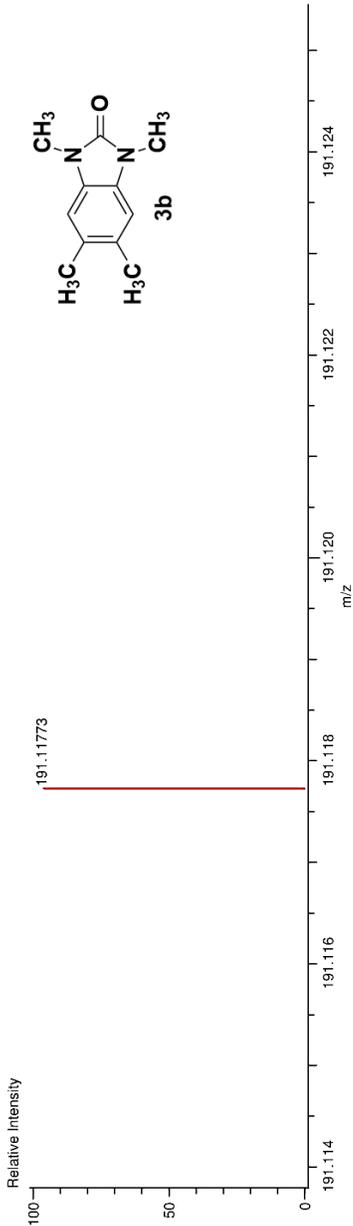
MS Tune Method Name: DART+

Instrument Configuration: JMS-T100LC



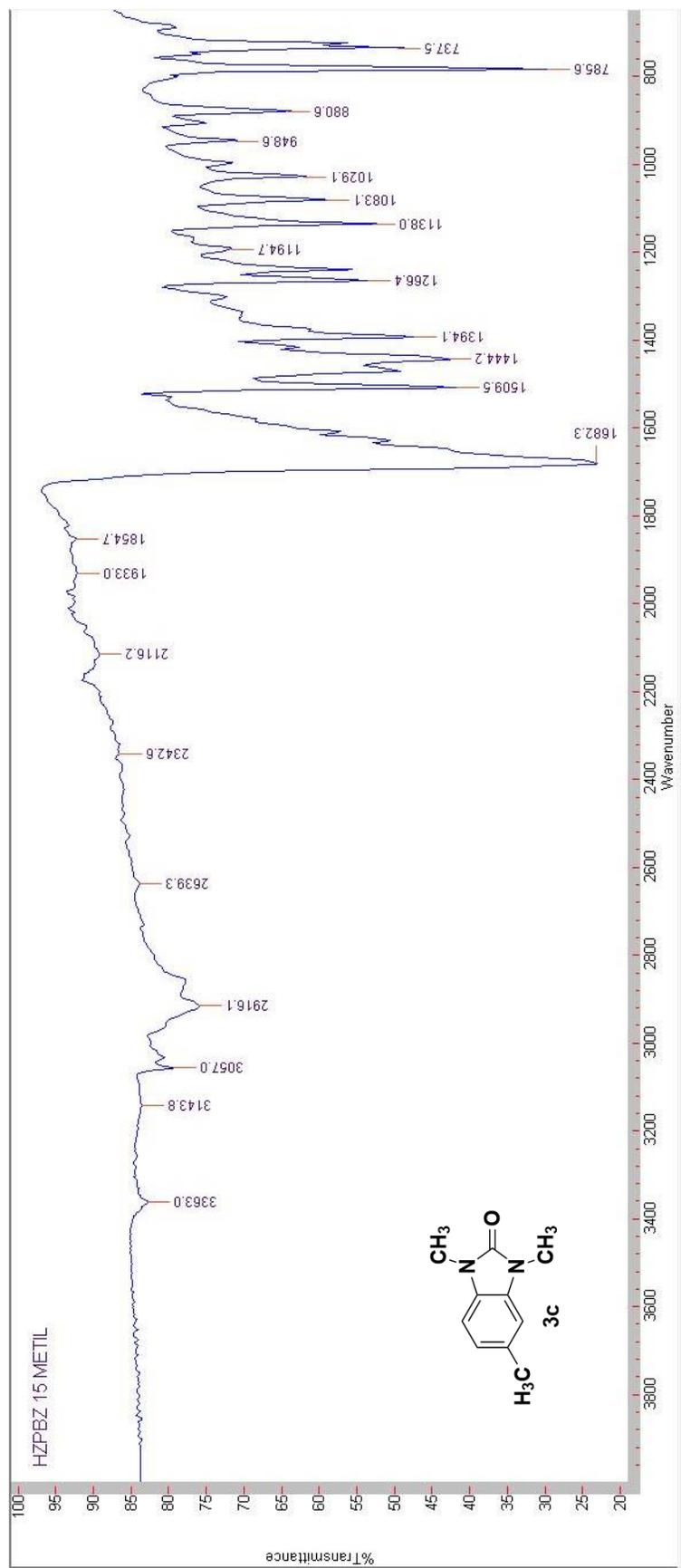
Anexo 9. Espectro de masas de alta resolución de 1,3,5,6-tetrametil-1,3-dihidro-2H-benc[*d*]imidazol-2-ona (**3b**).

Data:652 STE-5535 HZPBZ-2  
 Sample Name:Dr Zuleta Holber Operator:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[5.0%]];Average[MS[1] 0..0)  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 2, <sup>16</sup>O:0 .. 3  
 Tolerance:3.00(mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 10.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
191.11773	4197.38	191.11844	-0.71	-3.72	<sup>12</sup> C <sub>11</sub> <sup>1</sup> H <sub>15</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	5.5

Anexo 10. Espectro DART de 1,3,5,6-tetrametil-1,3-dihidro-2H-benc[d]imidazol-2-ona (**3b**).

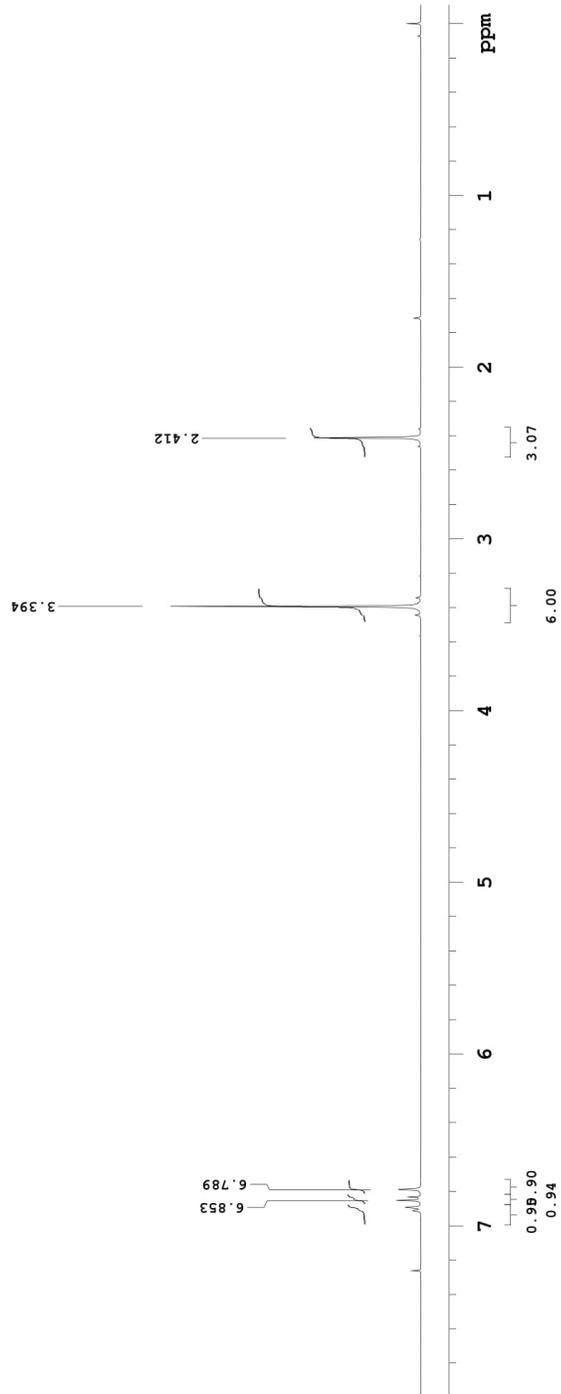
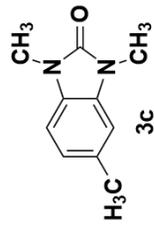


Anexo 11. Espectro infrarrojo de 1, 3, 5-trimetil-1, 3-dihidro-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3c).

UNIVERSIDA AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 15

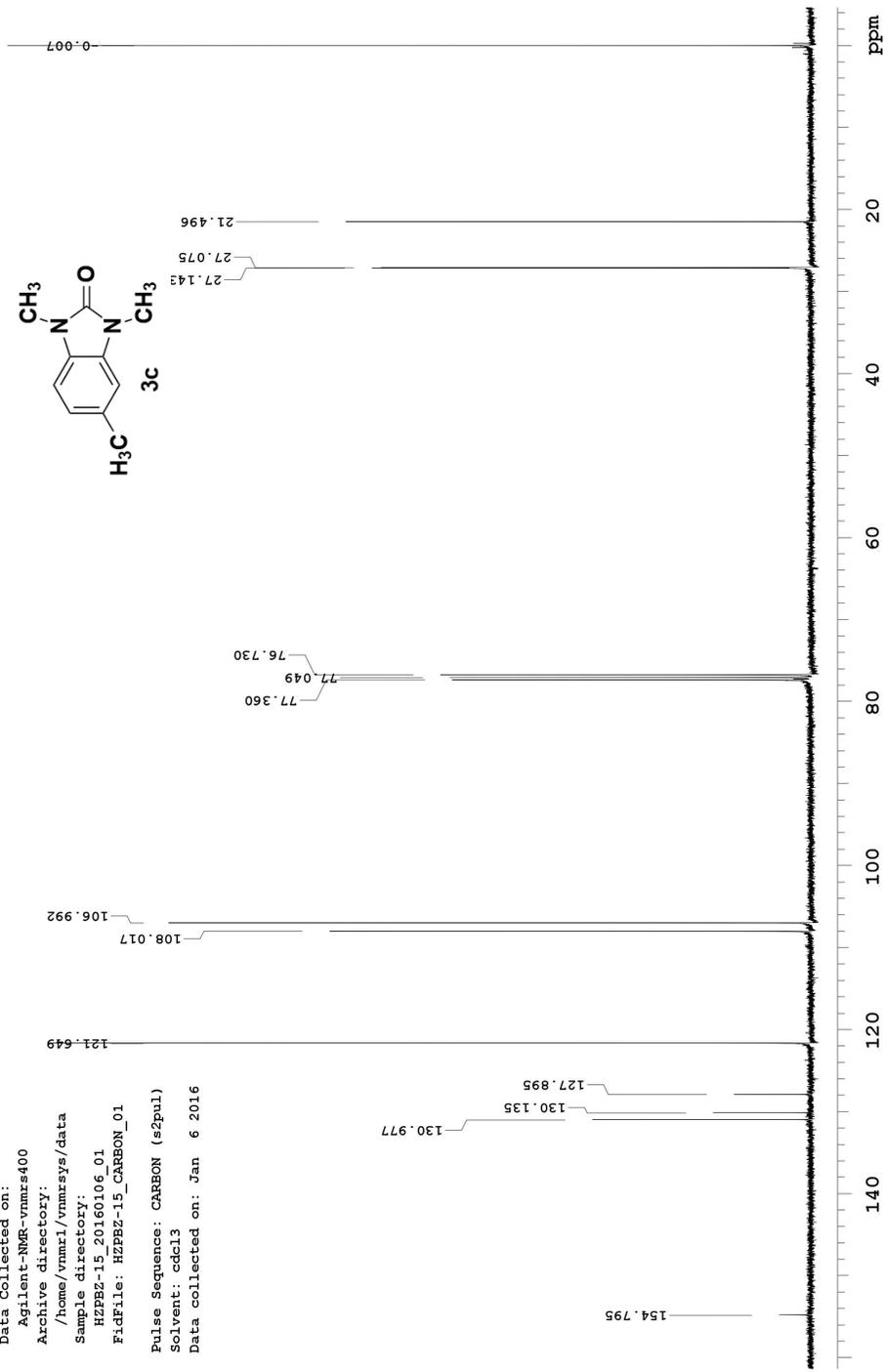
Sample Name:  
HZPBZ-15  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-15\_20150727\_01  
FidFile: HZPBZ-15\_PROTON\_01

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



Anexo 12. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 1, 3, 5-trimetil-1, 3-dihidro-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3c).

Sample Name: HZPEZ-15  
Data Collected on: Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory: /home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory: HZPEZ-15\_20160106\_01  
FidFile: HZPEZ-15\_CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3  
Data collected on: Jan 6 2016

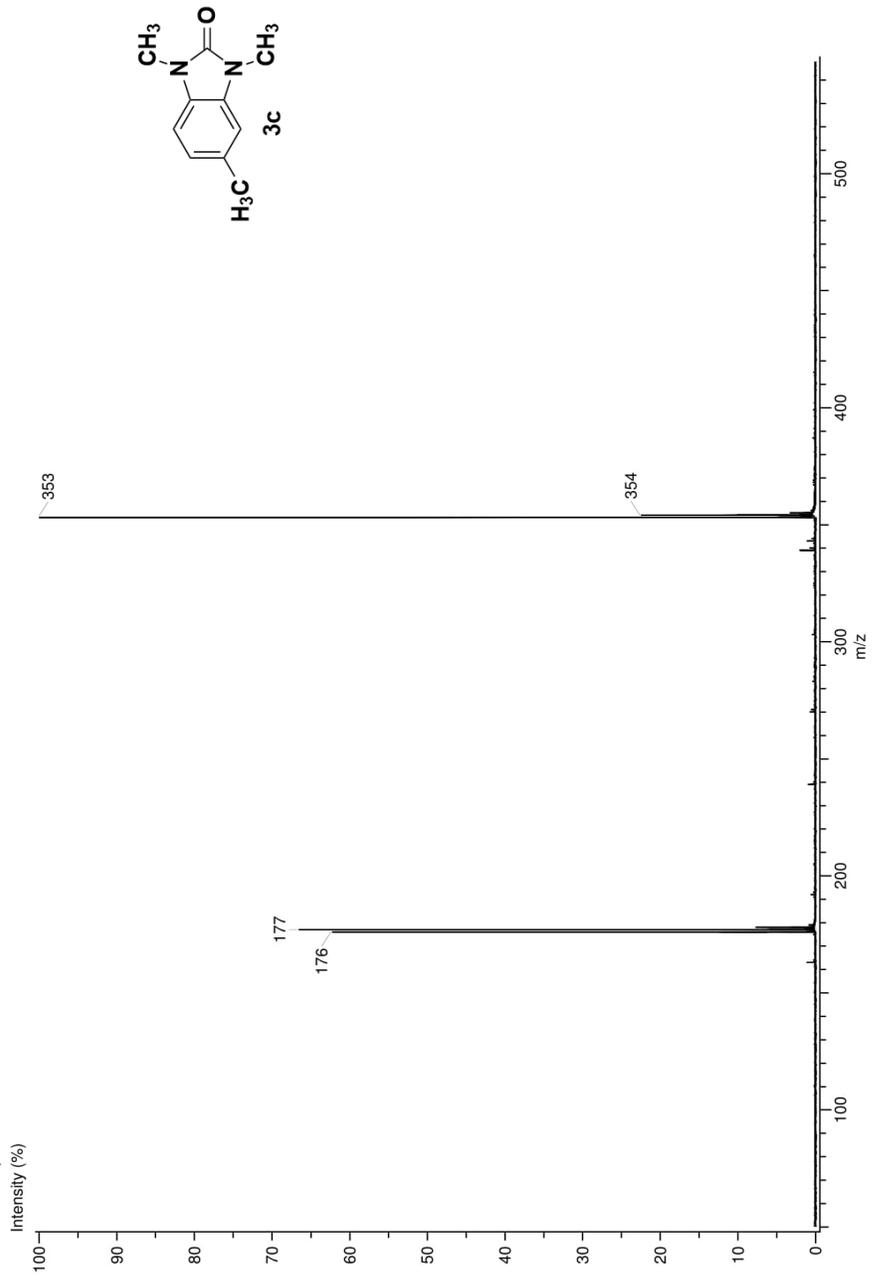


Anexo 13. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de 1, 3, 5-trimetil-1, 3-dihidro-2H-benc[*d*]imidazol-2-ona (3c).

Experiment Date/Time: 9/24/2015 11:02:54 AM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.17, 0.17)  
Dr Zuleta Holber Operador: Carmen Garcia/Javier Perez

Acq. Data Name: 664.STE-5547.HZPBZ-15  
MS Tune Method Name: DART+

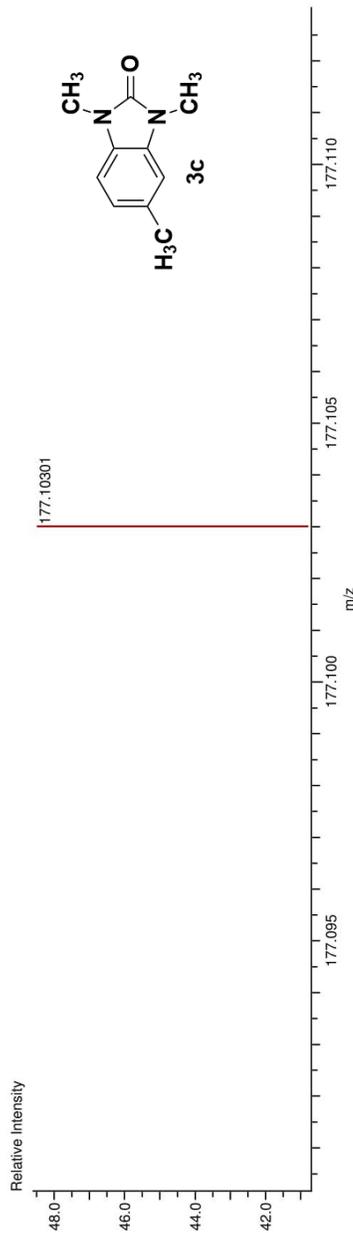
Instrument Configuration: JMS-T100LC



Anexo 14. Espectro de masas de alta resolución de 1, 3, 5-trimetil-1, 3-dihidro-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3c).

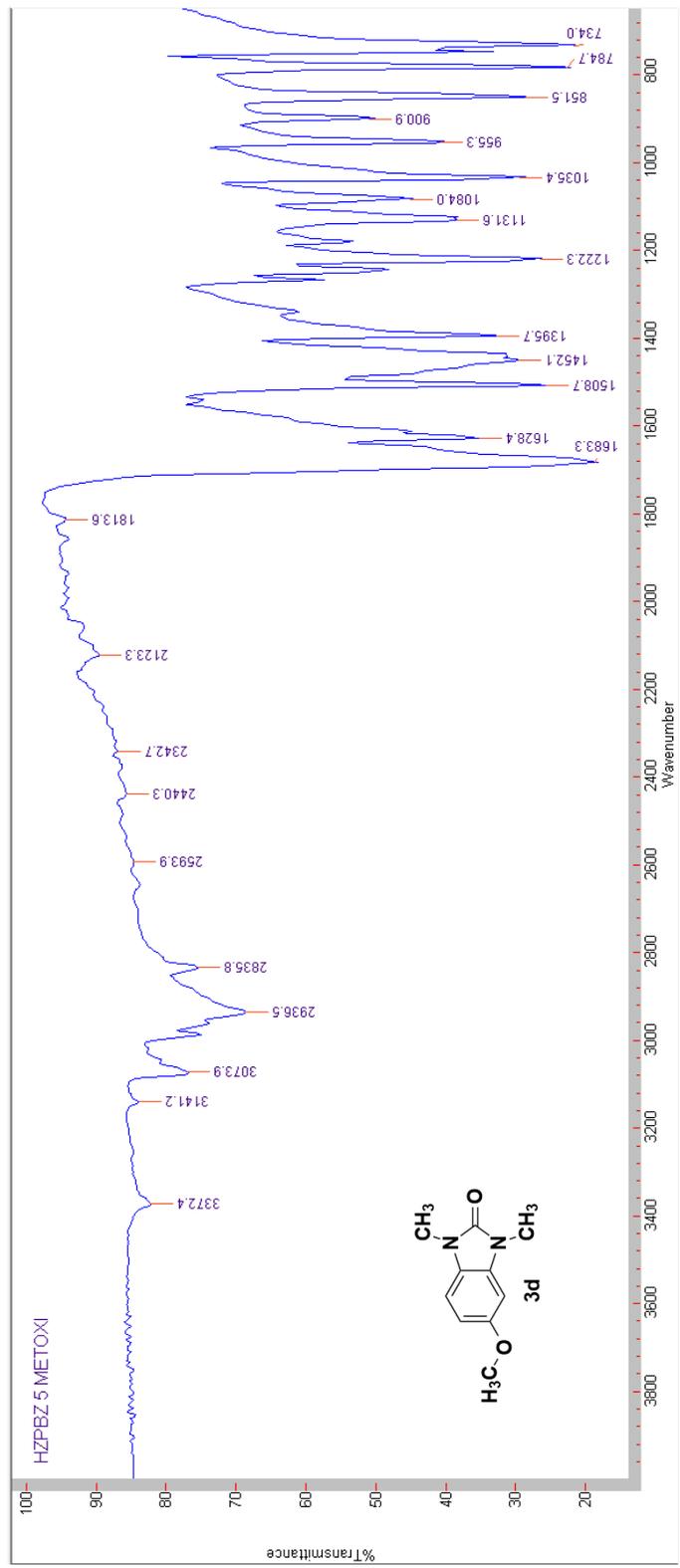
Data:664 STE-5547 HZPBZ-15  
 Sample Name:Dr. Zuleita Holber Operator:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS1] [0..0]

Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 2  
 Tolerance:3.00 (mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
177.10301	55936.50	177.10279	0.22	1.26	<sup>12</sup> C <sub>10</sub> <sup>1</sup> H <sub>13</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	5.5

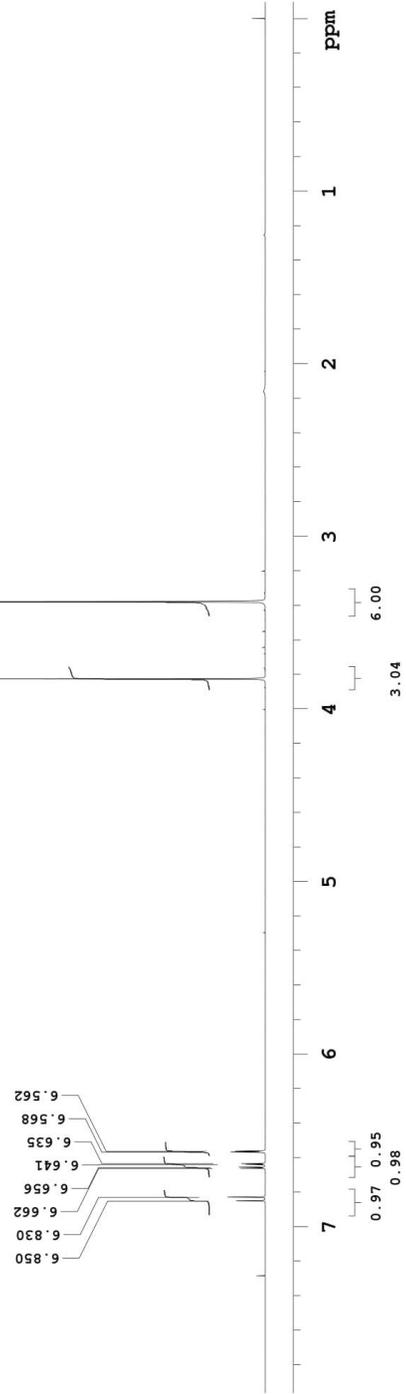
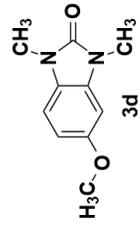
Anexo 15. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 1, 3, 5-trimetil-1, 3-dihidro-2H-benc[*d*]imidazol-2-ona (3c).



Anexo 16. Espectro infrarrojo de 5-metoxi-1,3-dimetil-1H-benzimidazol-2-ona (3d).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 5

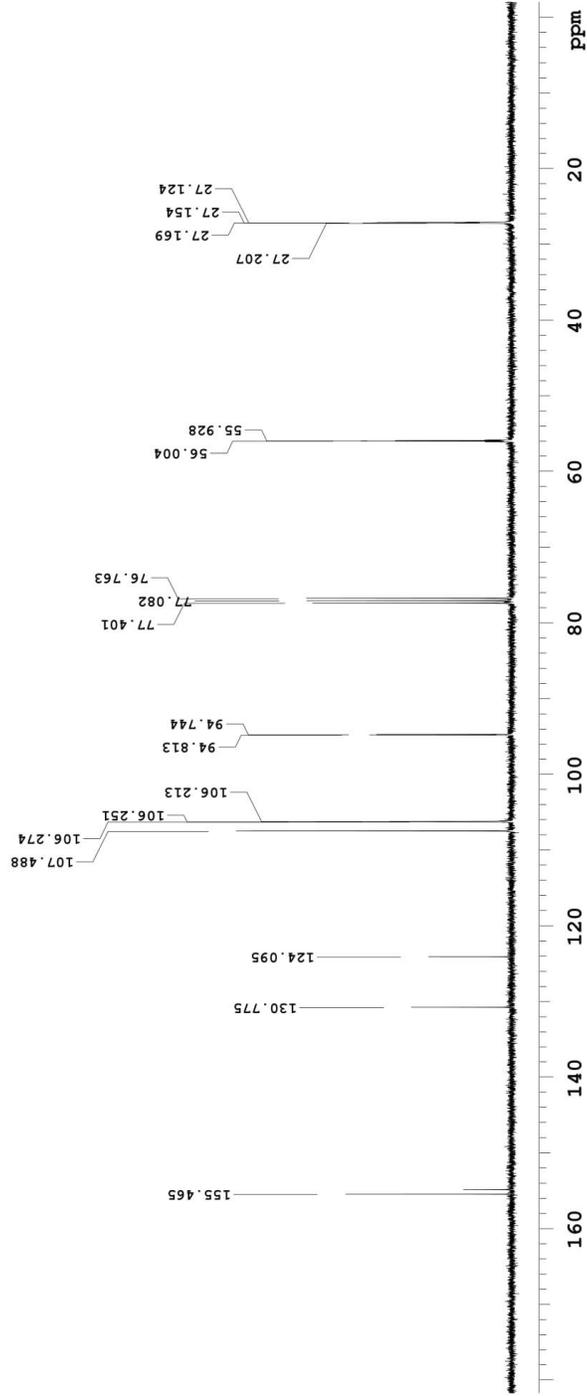
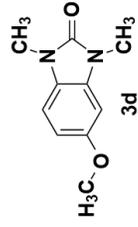
Sample Name:  
HZPBZ-5  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-5\_20140701\_01  
Ficfile: HZPBZ-5\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



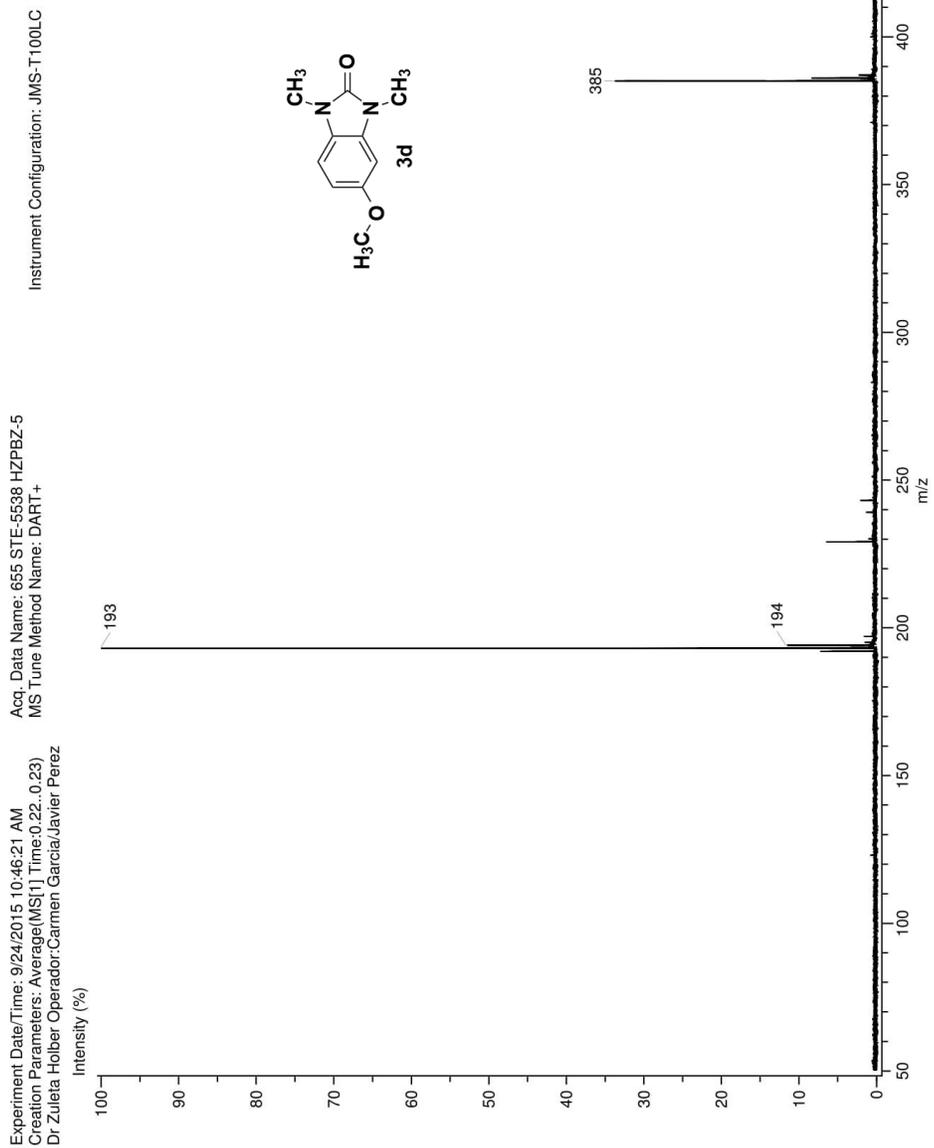
Anexo 17. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 5-metoxi-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (3d).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 5

Sample Name:  
HZPBZ-5  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-5\_20140701\_02  
FidFile: HZPBZ-5\_CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3

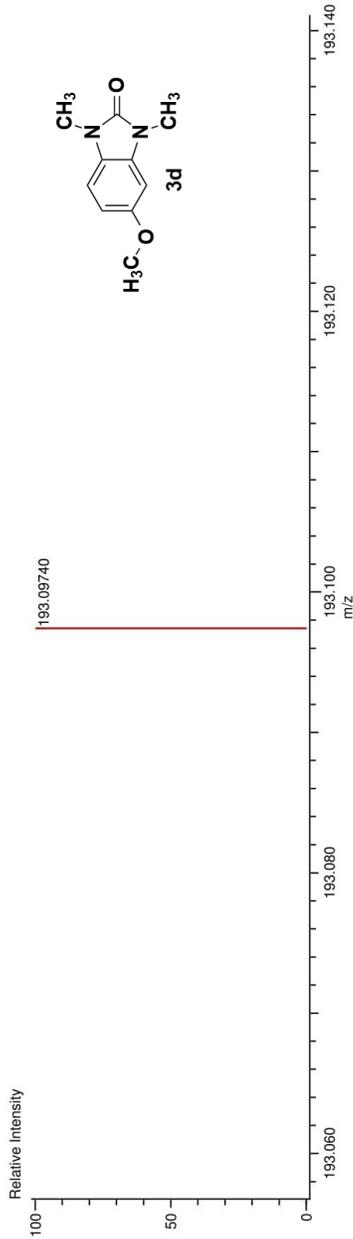


Anexo 18. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de 5-metoxi-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3d).



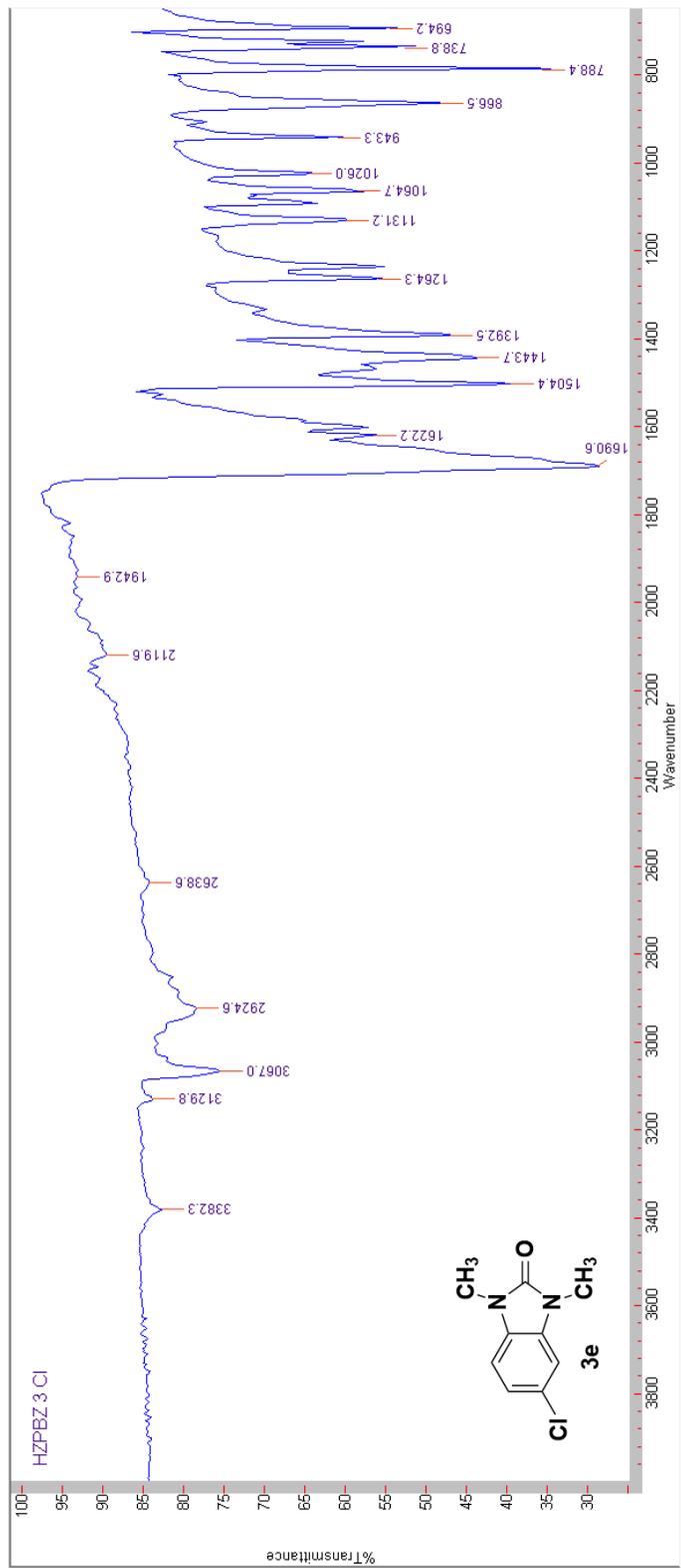
Anexo 19. Espectro de masas de alta resolución de 5-metoxi-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (**3d**).

Data:655 STE-5538 HZPBZ-5  
 Sample Name:Dr Zuleita Holber Operator:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z|Peak Detect|Centroid,30,Area|Correct Base[5.0%]|Correct Base[5.0%]|Average(MS[1] 0..0)  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 3  
 Tolerance:3.00(mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 10.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
193.09740	52051.50	193.09770	-0.30	-1.55	<sup>12</sup> C <sub>10</sub> <sup>1</sup> H <sub>13</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>2</sub>	5.5

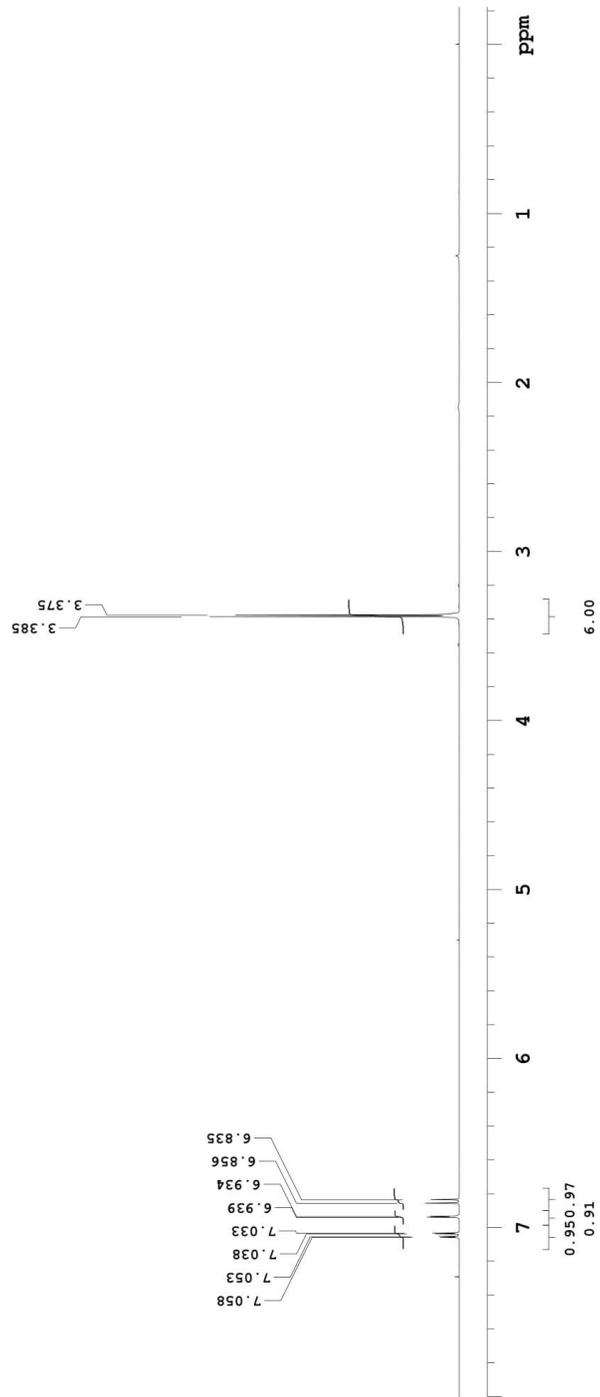
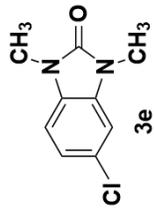
Anexo 20. Espectro DART de 5-metoxi-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (3d).



Anexo 21. Espectro infrarrojo de 5-cloro-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (3e).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 3

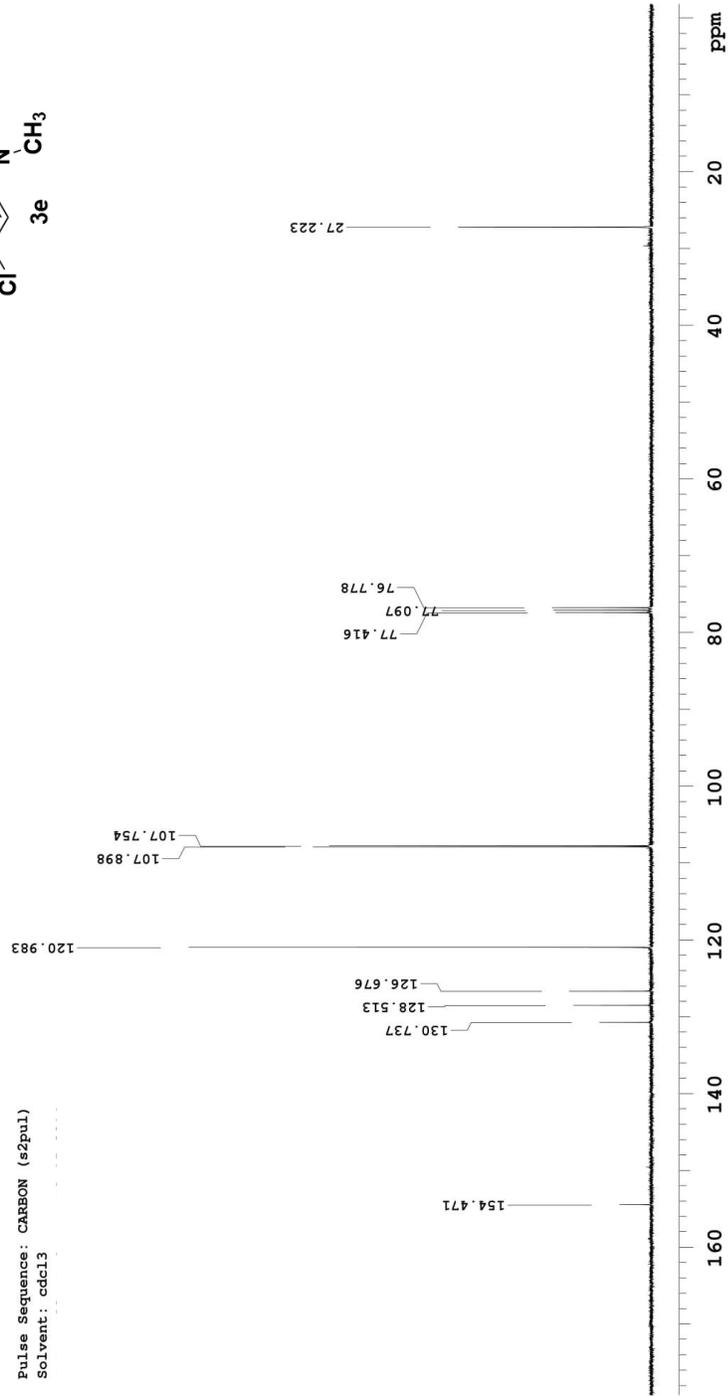
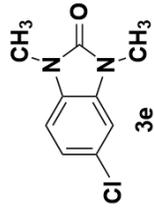
Sample Name:  
HZPBZ-3  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-3\_20140715\_01  
Ficfile: HZPBZ-3\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



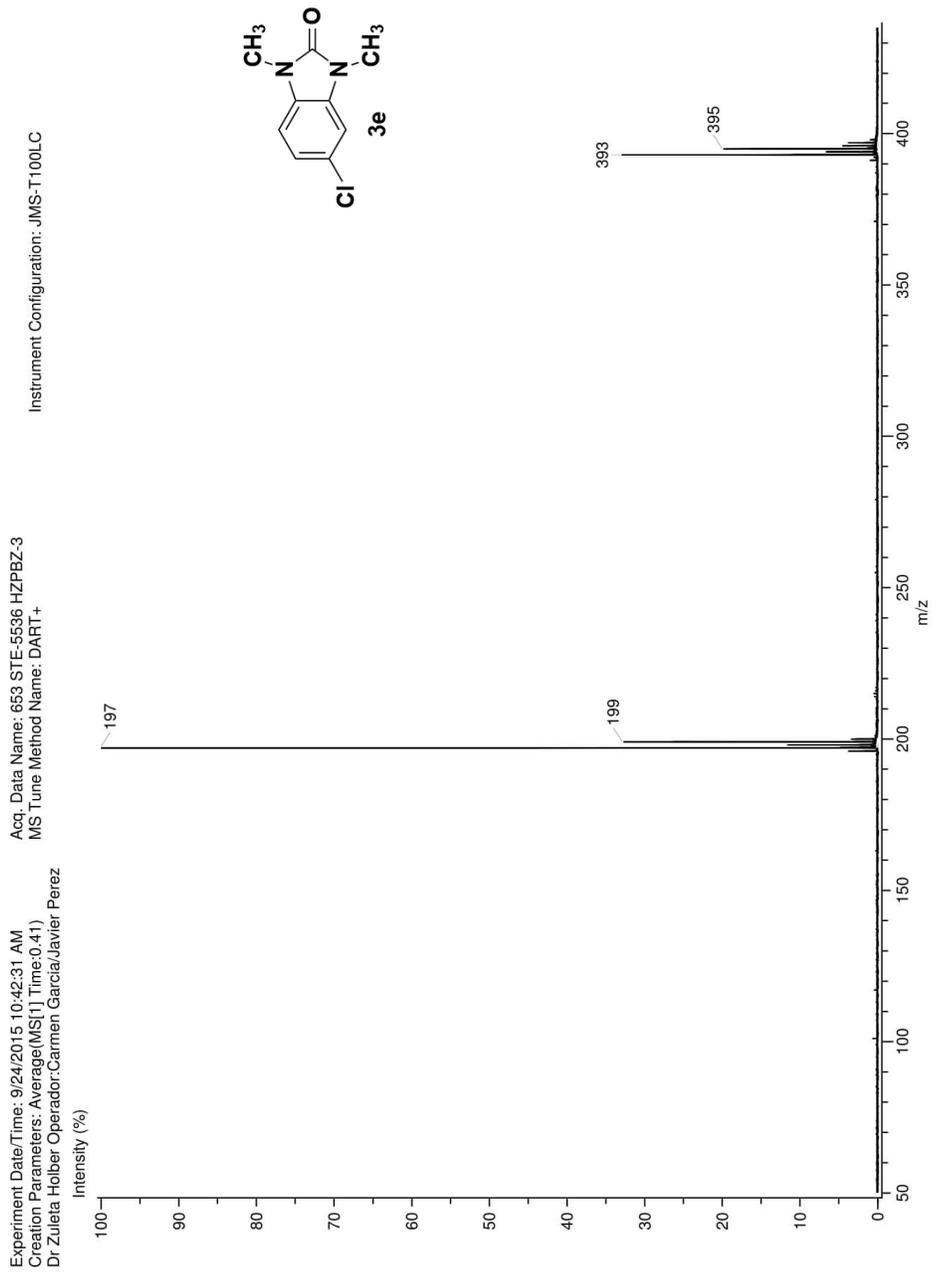
Anexo 22. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 5-cloro-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3e).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 3

Sample Name:  
HZPBZ-3  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-3\_20140715\_02  
FicFile: HZPBZ-3\_CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3

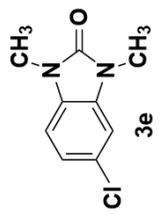
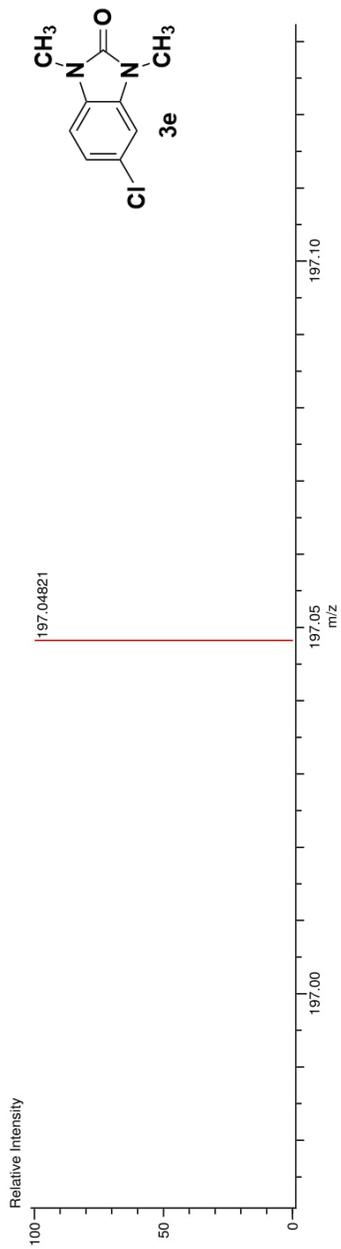


Anexo 23. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de 5-cloro-1, 3- dimetil-1, 3-dihidro-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3e).



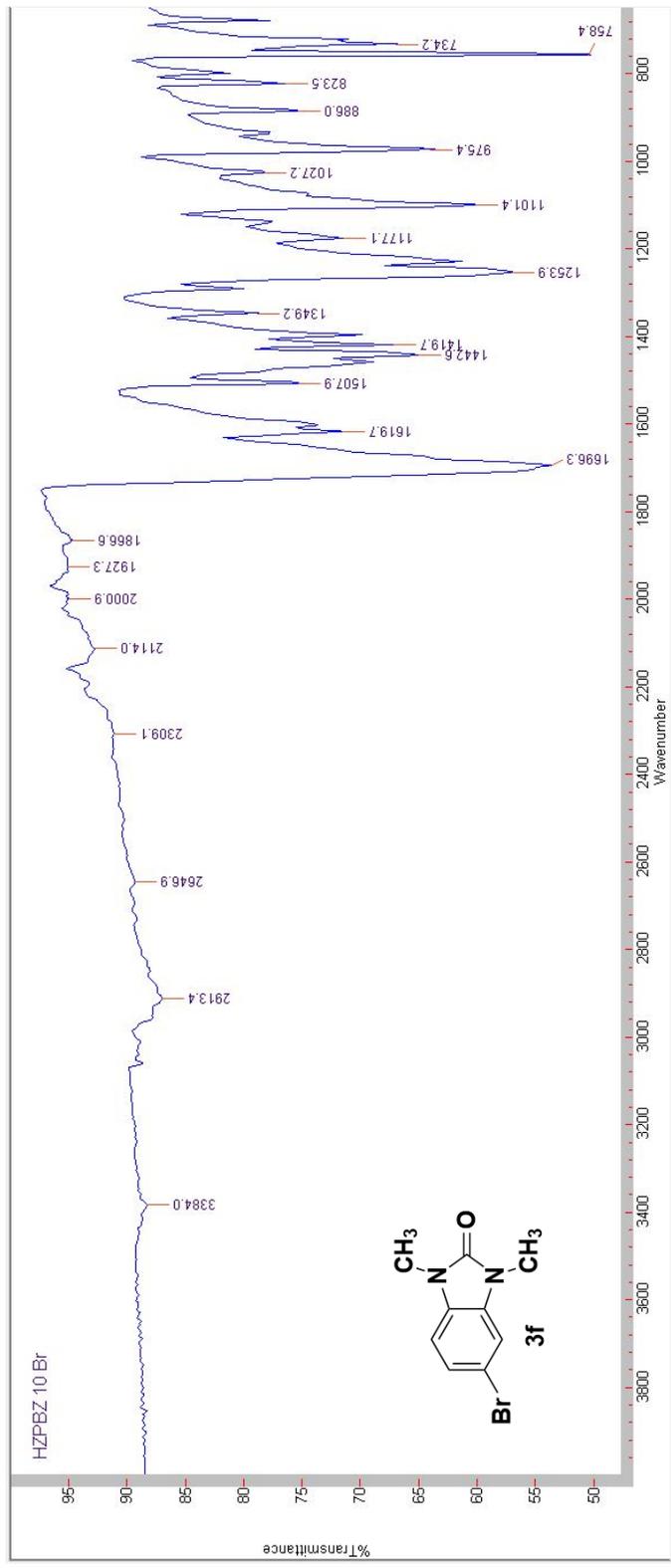
Anexo 24. Espectro de masas de alta resolución de 5-cloro-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benz[*d*]imidazol-2-ona (**3e**).

Data:653 STE-5536 HZPBZ-3  
 Sample Name:Dr. Zuleta Holber. Operador:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS1] 0..0)  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 100, <sup>14</sup>N:0 .. 2, <sup>16</sup>O:0 .. 3  
 Tolerance:3.00(mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 6.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
197.04821	203807.50	197.04817	0.04	0.23	<sup>12</sup> C <sub>9</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	5.5

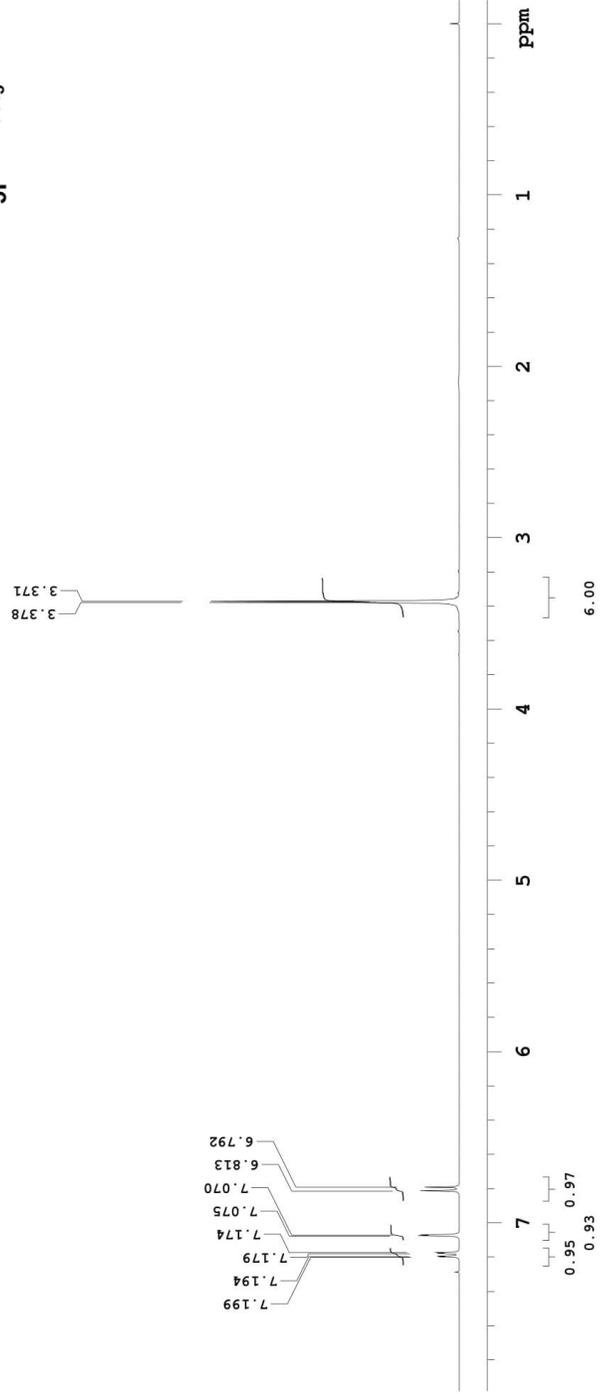
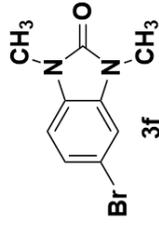
Anexo 25. Espectro infrarrojo de 5-cloro-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (3e).



Anexo 26. Espectro infrarrojo de 5-bromo-1, 3-dihidro-1 ,3-dimetil-2H-benc[*d*]imidazol-2-ona (**3f**).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 10

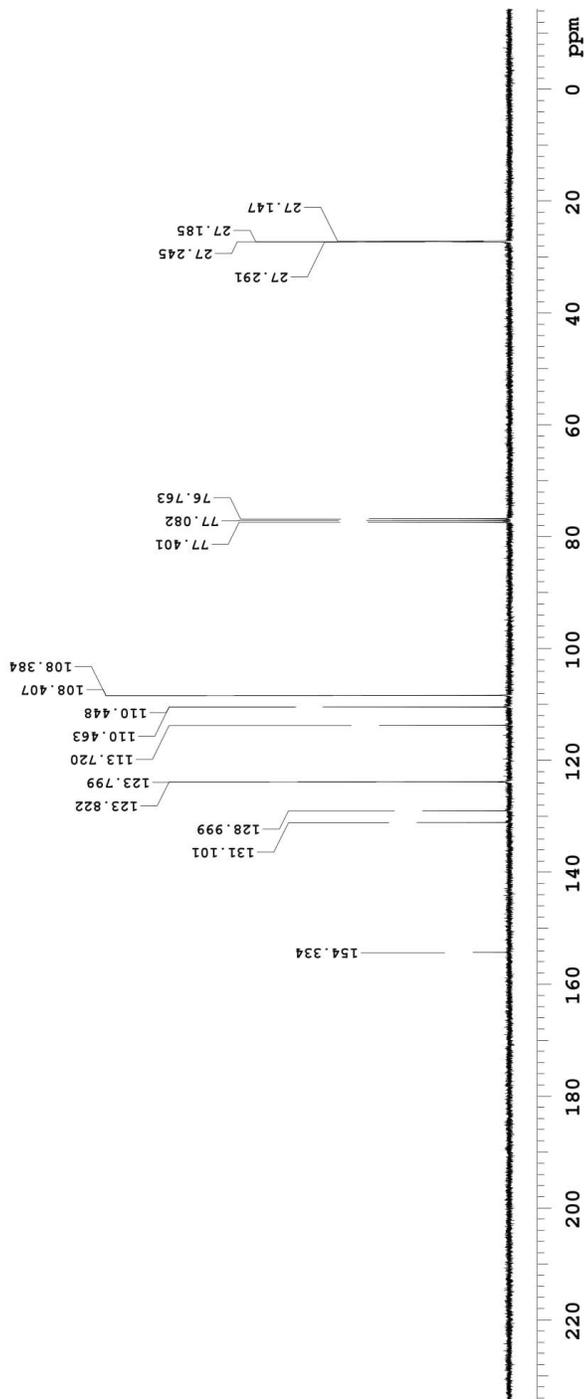
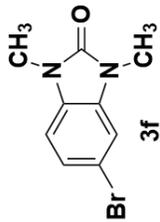
Sample Name:  
HZPBZ-10  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-10\_20140708\_01  
FidFile: HZPBZ-10\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



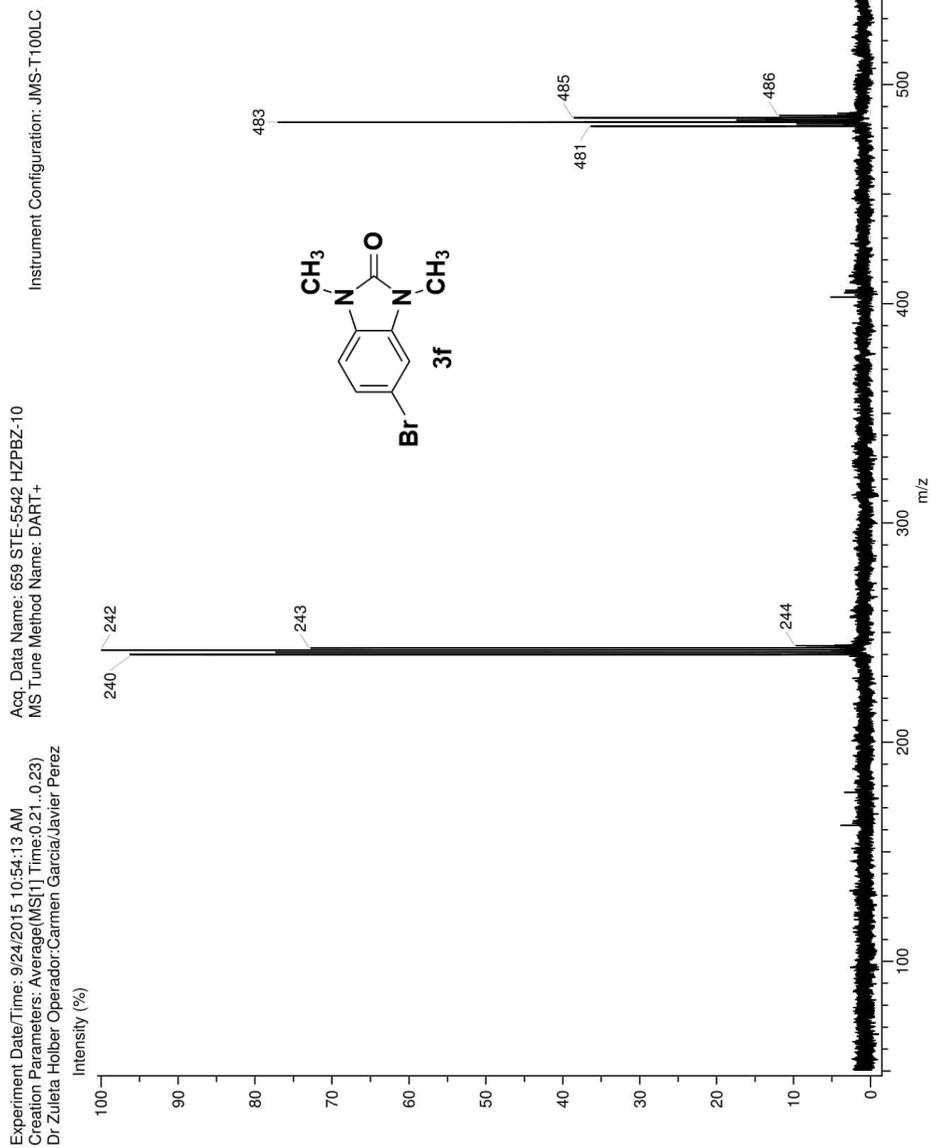
Anexo 27. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 5-bromo-1, 3-dihidro-1, 3-dimetil-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3f).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ\_10

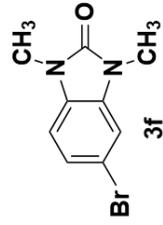
Sample Name:  
HZPBZ-10  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-10\_20140708\_02  
FidFile: HZPBZ-10\_CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



Anexo 28. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de 5-bromo-1, 3-dihidro-1 ,3-dimetil-2H-benc[*f*]imidazol-2-ona (3f).



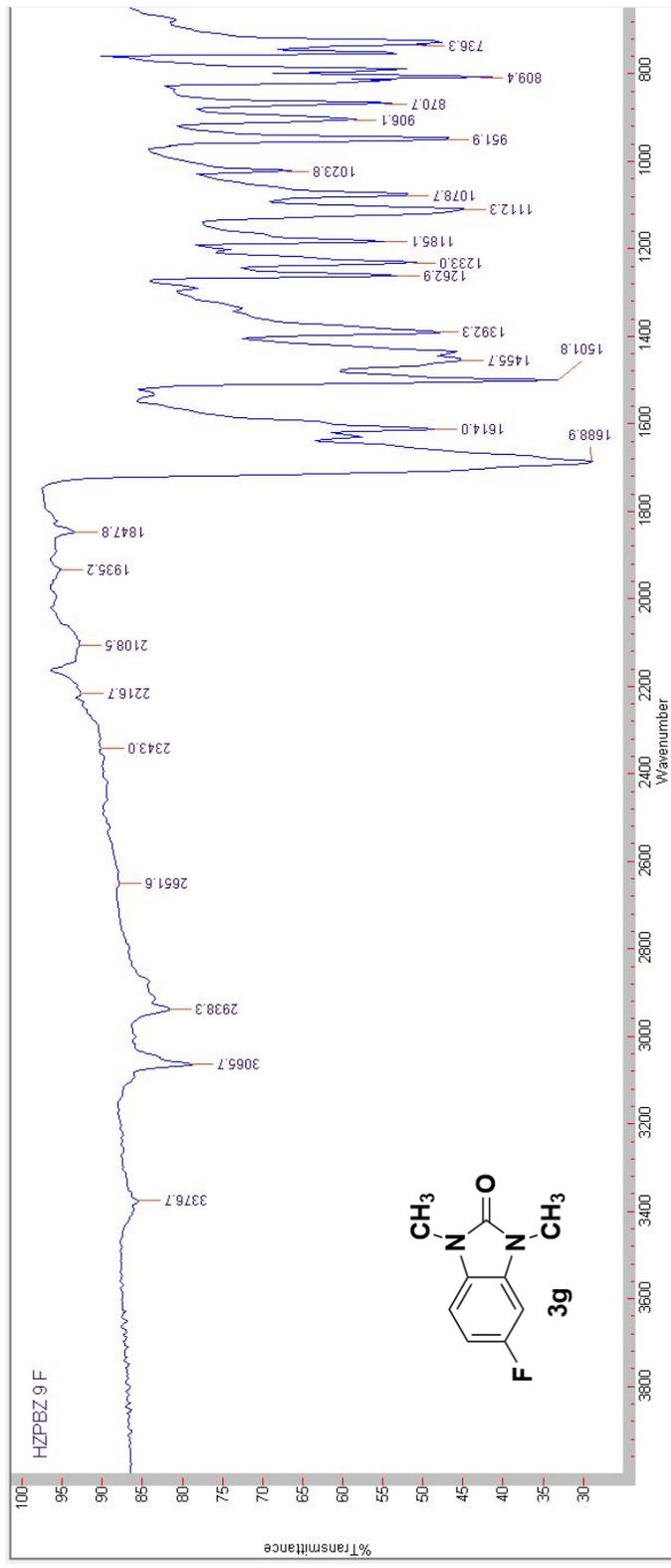
Anexo 29. Espectro de masas de alta resolución de 5-bromo-1, 3-dihidro-1, 3-dimetil-2H-benc[d]imidazol-2-ona (3f).



Data : D-Zuleta-Holber-028      Date : 11-Nov-2015 10:51  
 Instrument : MSStation  
 Sample : 792 STE-5542 HZPBZ-10  
 Note : Operador: Carmen Garcia-Javier-Perez  
 Inlet : Direct      Ion Mode : El+  
 RT : 0.84 min      Scan# : (11,14)  
 Elements : C 10/0, H 10/0, 79Br 1/0, 81Br 1/0, N 3/0, O 2/0  
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1  
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 24.0

	Observed m/z	Int%							
	241.9862	90.36							
	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.						
1	241.9878	+1.7 / +0.4	6.0	9	H	79Br	81Br	N	O
				9		-	1	2	1

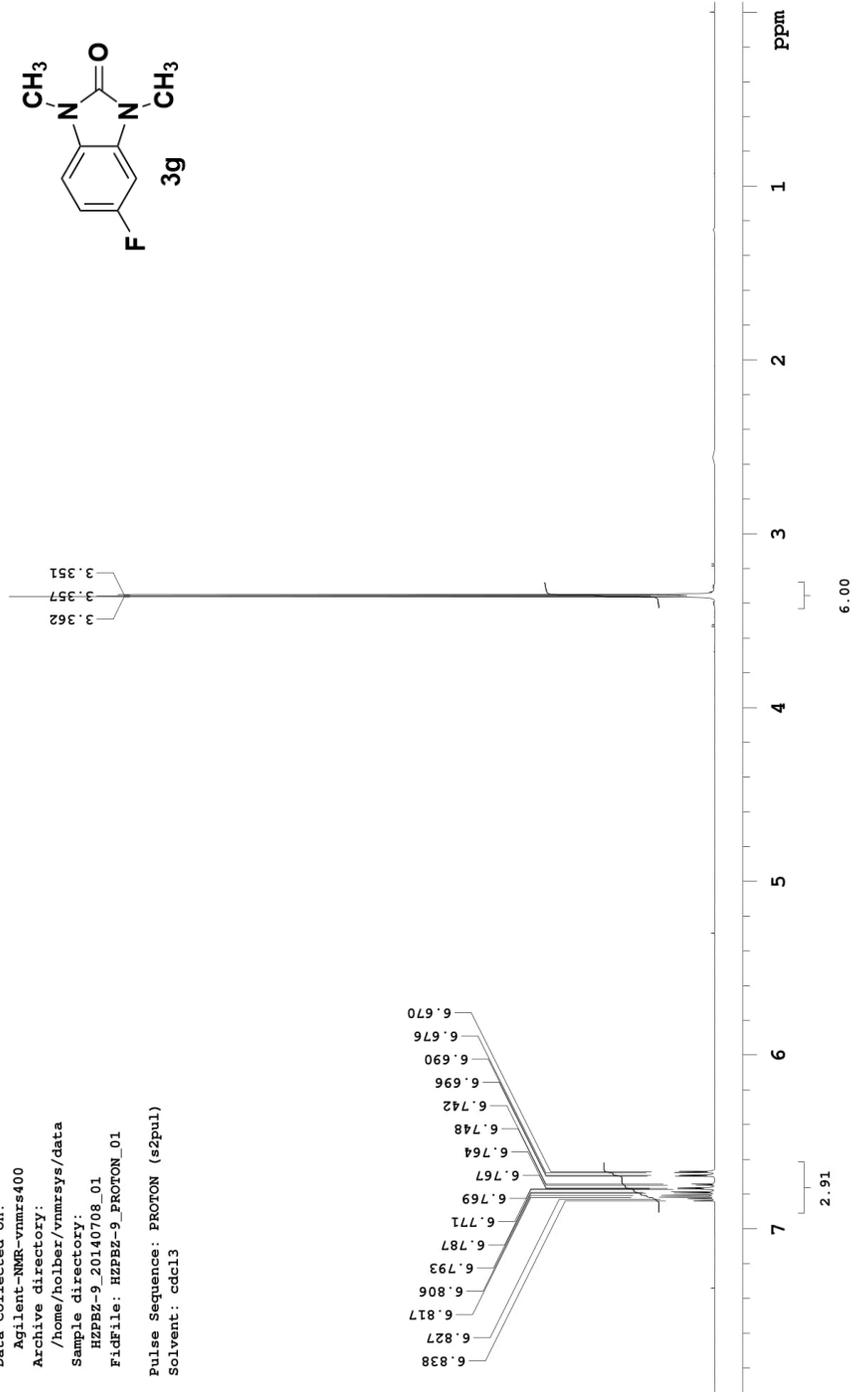
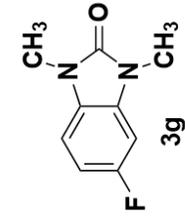
Anexo 30. Espectro DART de 5-bromo-1, 3-dihidro-1, 3-dimetil-2H-bencimidazol-2-ona (**3f**).



Anexo 31. Espectro infrarrojo de 5-fluoro-1, 3-dihidro -1 ,3- dimetil -2H-benc[*d*]imidazol-2-ona (**3g**).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 9

Sample Name:  
HZPBZ-9  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-9\_20140708\_01  
FicFile: HZPBZ-9\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3

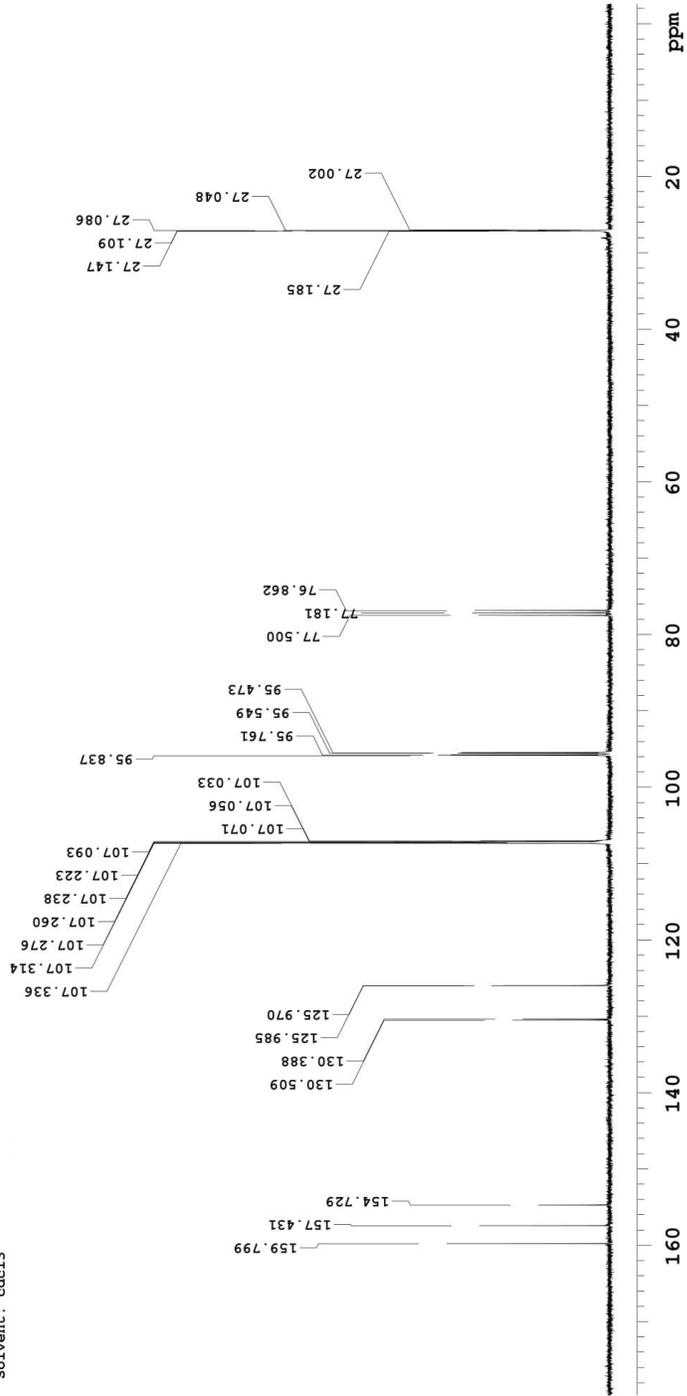
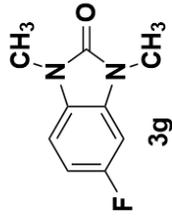


Anexo 32. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 5-fluoro-1, 3-dihidro -1 ,3- dimetil -2H-benc[d]imidazol-2-ona (3g).

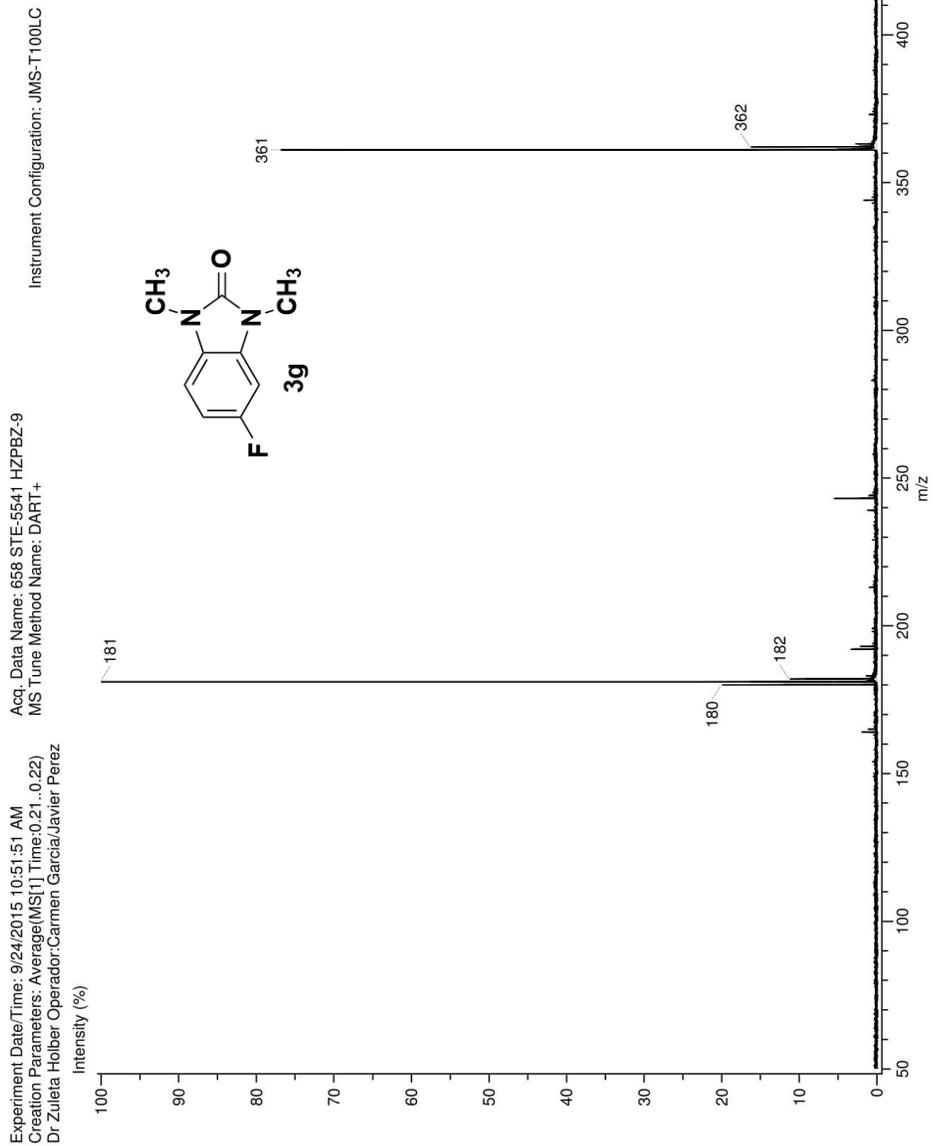
UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ\_9

Sample Name:  
HZPBZ-9  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-9\_20140708\_02  
FicFile: HZPBZ-9\_CARBON\_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3

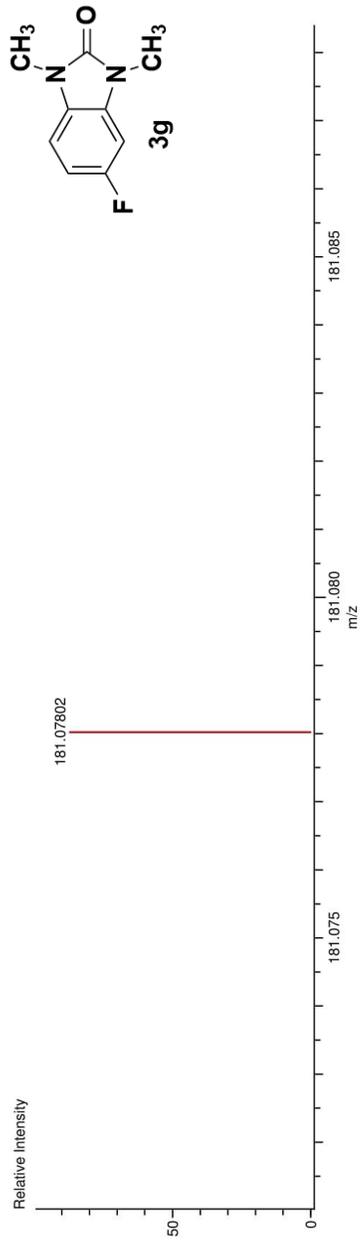


Anexo 33. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de 5-fluoro-1, 3-dihidro -1 ,3- dimetil -2H-benzimidazol-2-ona (**3g**).



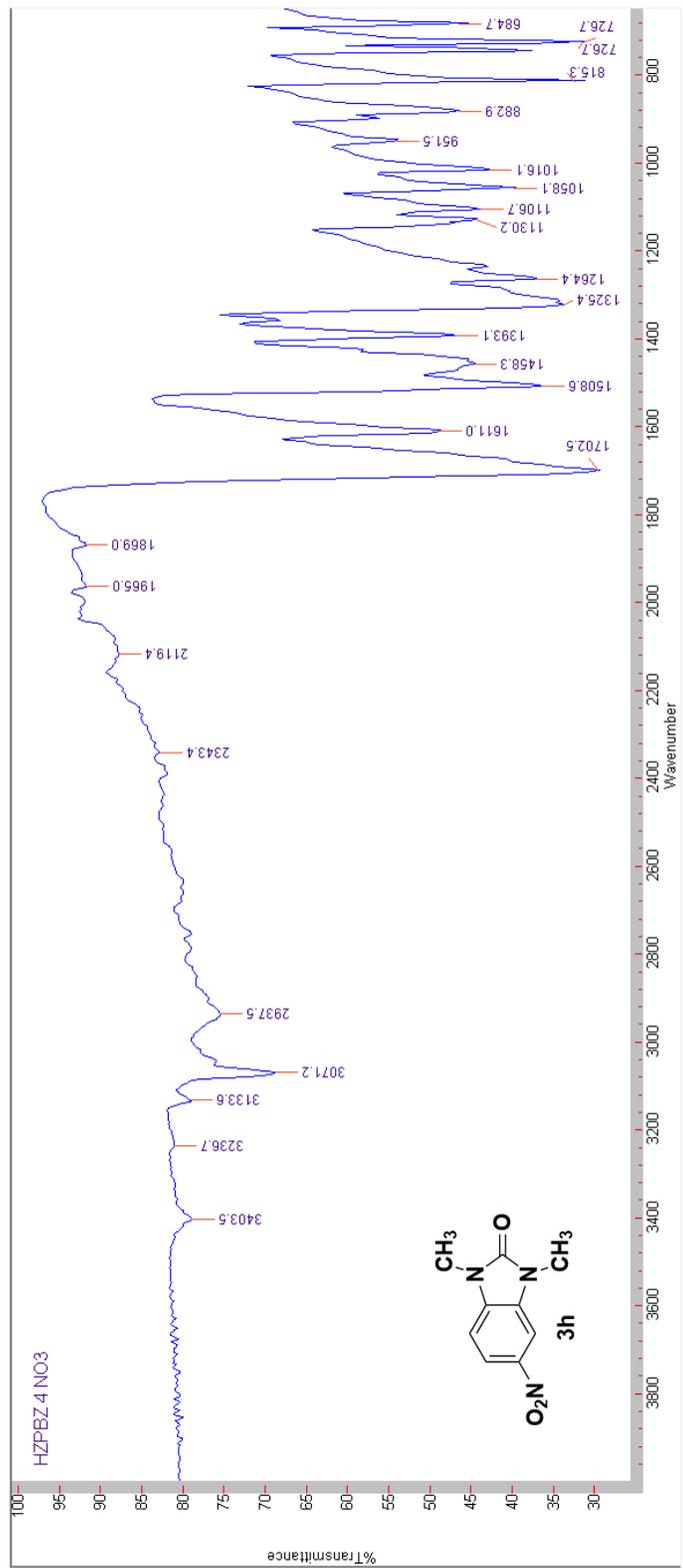
Anexo 34. Espectro de masas de alta resolución de 5-fluoro-1, 3-dihidro-1, 3- dimetil -2H-benc[d]imidazol-2-ona (3g).

Data:658 STE-5541 HZPBZ-9  
 Sample Name:Dr Zuleita Holber Operator:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Average[MS[1] 0..0)  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>19</sup>F:0 .. 3, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 1  
 Tolerance:3.00(mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 6.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
181.07802	18334.50	181.07772	0.31	1.68	<sup>12</sup> C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> <sup>19</sup> F <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	5.5

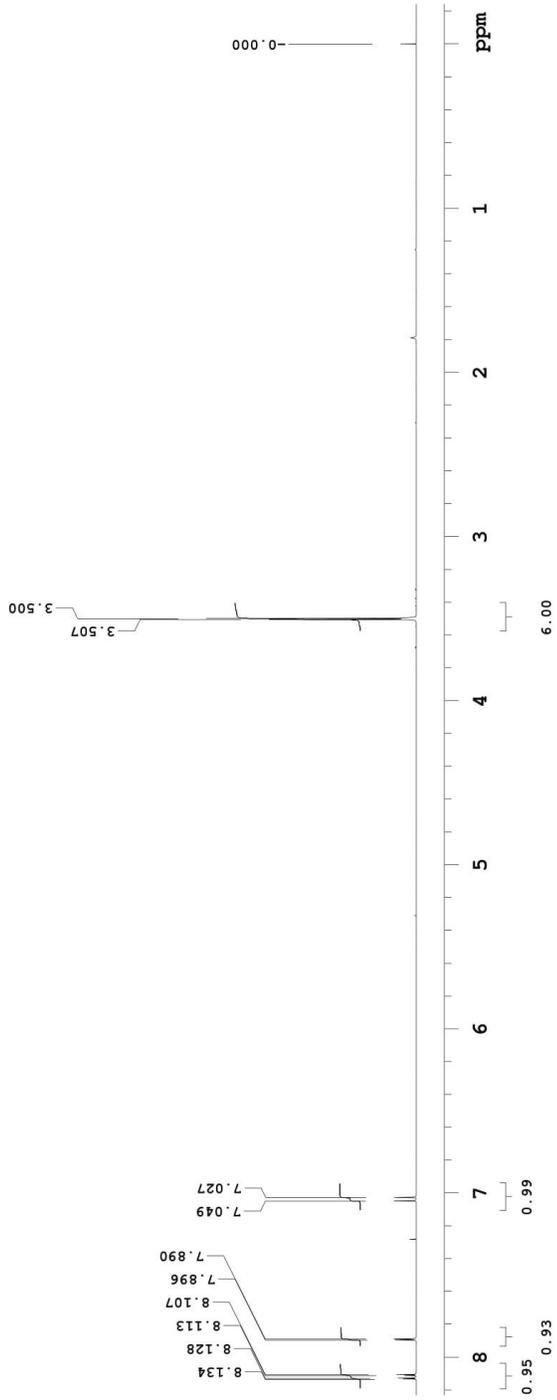
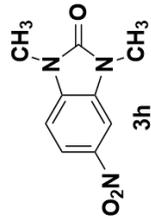
Anexo 35. Espectro DART de 5-fluoro-1, 3-dihidro -1 ,3- dimetil -2H-benc[d]imidazol-2-ona (**3g**).



Anexo 36. Espectro infrarrojo de 1, 3-dihidro-2H-1,3-dimetil-5-nitrobenzimidazol-2-ona (3h).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 4

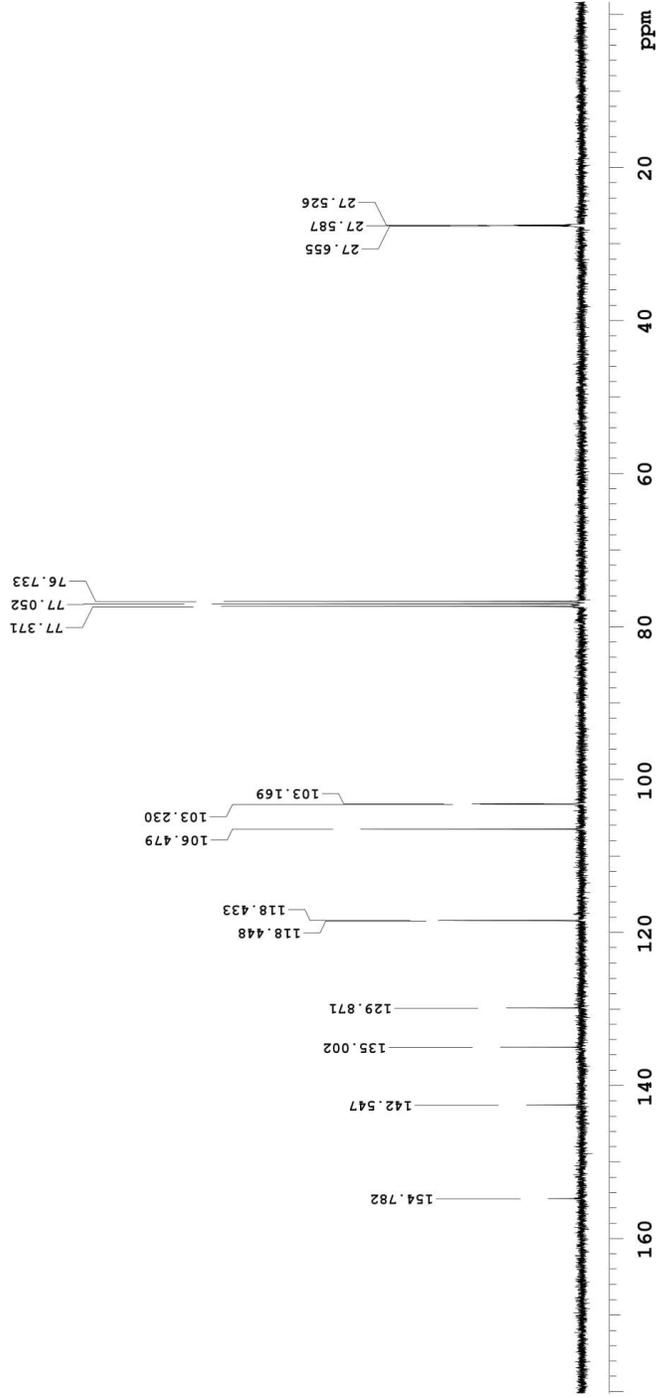
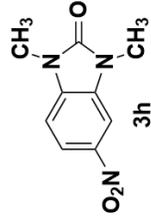
Sample Name :  
HAZPBZ-4-P  
Data Collected on :  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory :  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory :  
HAZPBZ-4-P\_20140627\_01  
FicFile: HAZPBZ-4-P\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



Anexo 37. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 1, 3-dihidro-2H-1, 3-dimetil-5-nitrobenzimidazol-2-ona (3h).

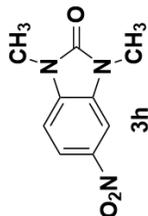
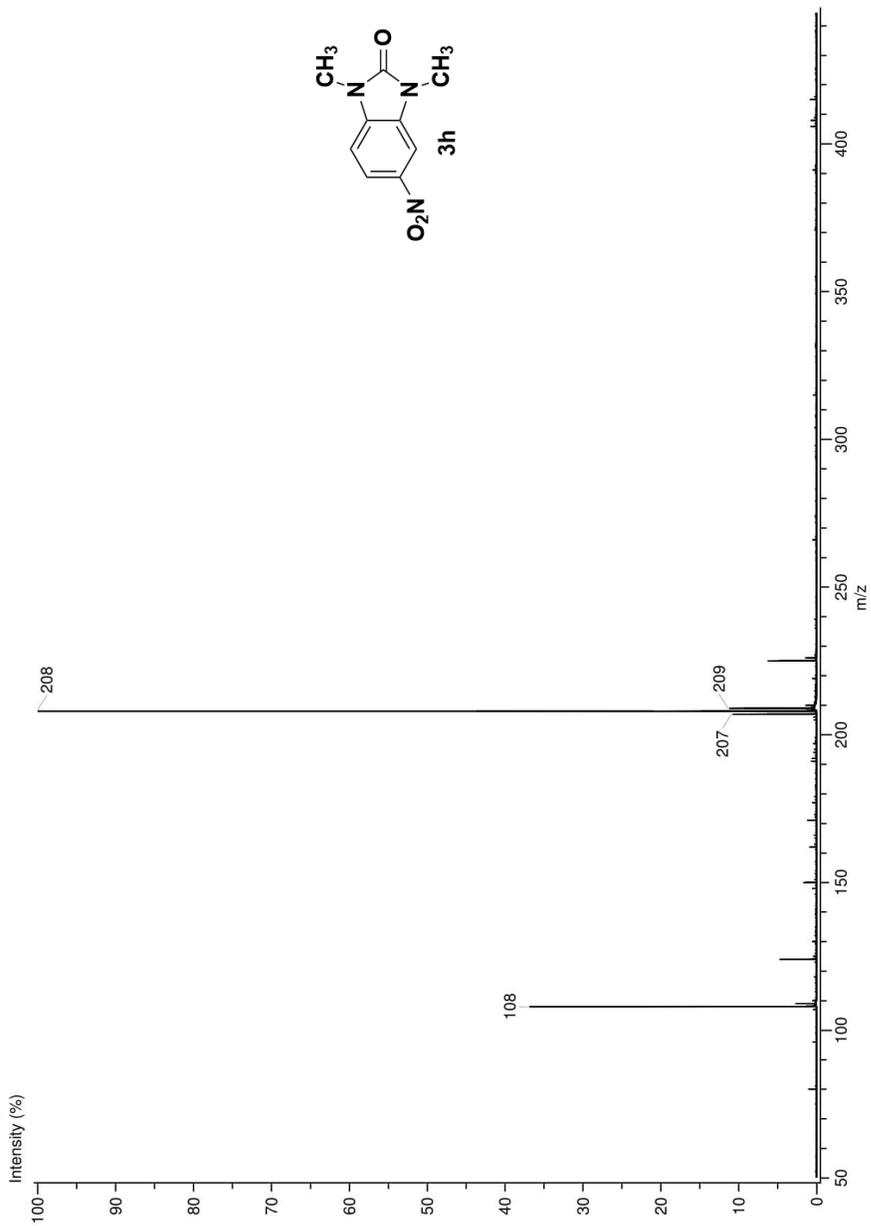
UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ\_4

Sample Name:  
HZPBZ-4  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-4\_20140701\_01  
FidFile: HZPBZ-4\_CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



Anexo 38. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de 1, 3-dihidro-2H-1,3-dimetil-5-nitrobenzimidazol-2-ona (3h).

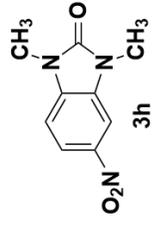
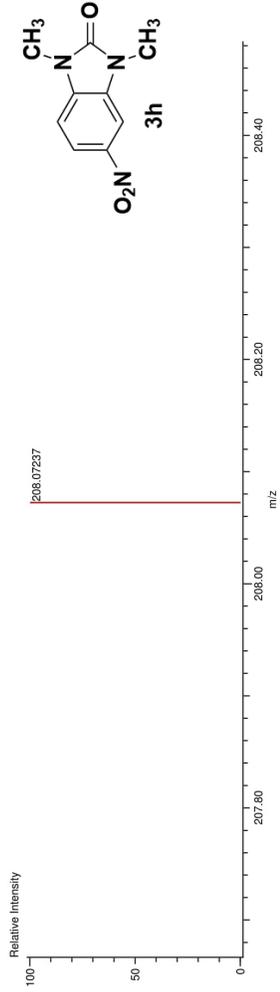
Experiment Date/Time: 9/24/2015 10:44:13 AM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.21 0.22)  
Dr Zuleta Holber Operador: Carmen Garcia/Javier Perez  
Acq. Data Name: 654 STE-5537 HZPBZ-4  
MS Tune Method Name: DART+  
Instrument Configuration: JMS-T100LC



Anexo 39. Espectro de masas de alta resolución de 1, 3-dihidro-2H-1, 3-dimetil-5-nitrobenzimidazol-2-ona (3h).

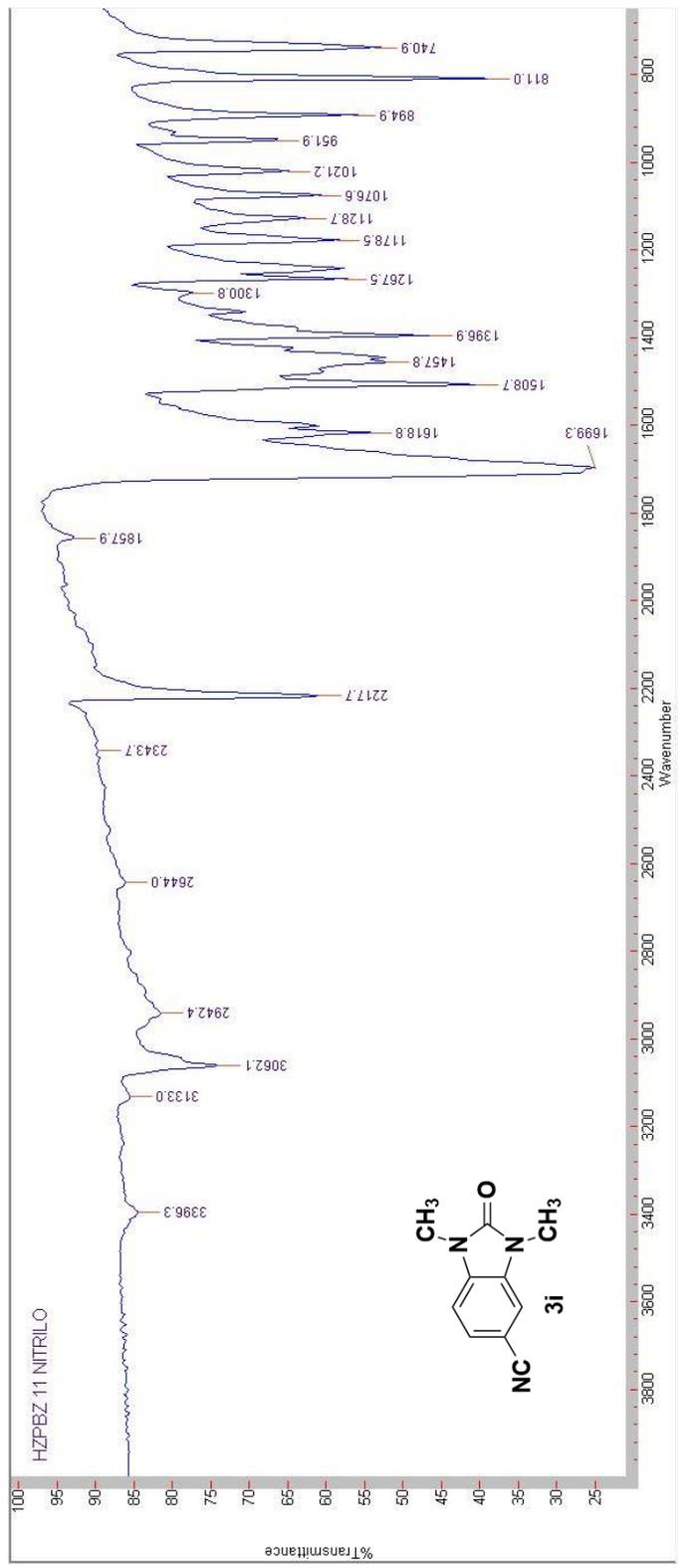
Data: 654 STE-5537 HZPBZ-4  
 Sample Name: Dr. Zuleta Holber Operator: Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode: ESI+  
 History: Determine m/z [Peak Detect][Centroid.30.Area]; Correct Base[5.0%]; Correct Base[5.0%]; Average [MS][1..1]

Charge number: 1  
 Element: <sup>12</sup>C:0..100, <sup>1</sup>H:0..200, <sup>14</sup>N:0..3, <sup>16</sup>O:0..3  
 Tolerance: 3.00 (mmu)  
 Unsaturation Number: 0.0...10.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
208.07237	163147.42	208.07222	0.15	0.74	<sup>12</sup> C <sub>9</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>14</sup> N <sub>3</sub> <sup>16</sup> O <sub>3</sub>	6.5

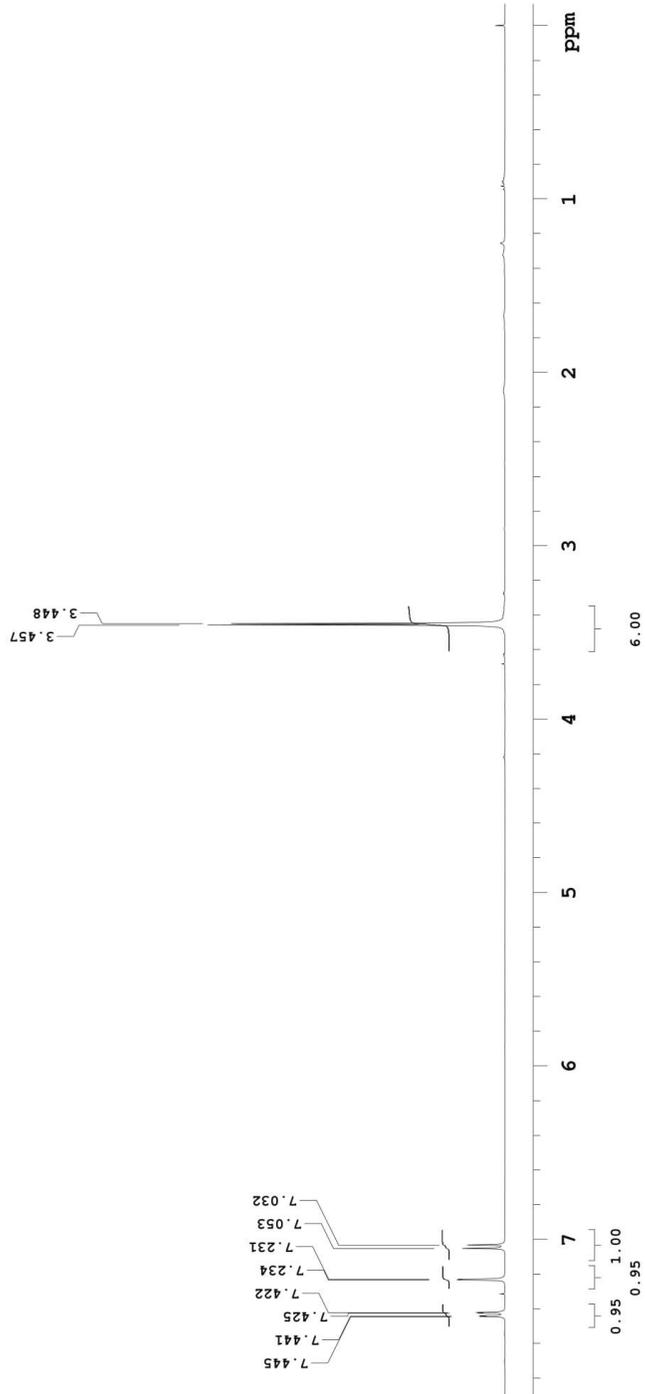
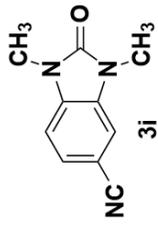
Anexo 40. Espectro DART de 1, 3-dihidro-2H-1, 3-dimetil-5-nitrobenzimidazol-2-ona (3h).



Anexo 41. Espectro infrarrojo de 1, 3-dimetil-2-oxo-1, 3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo (**3i**).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 11

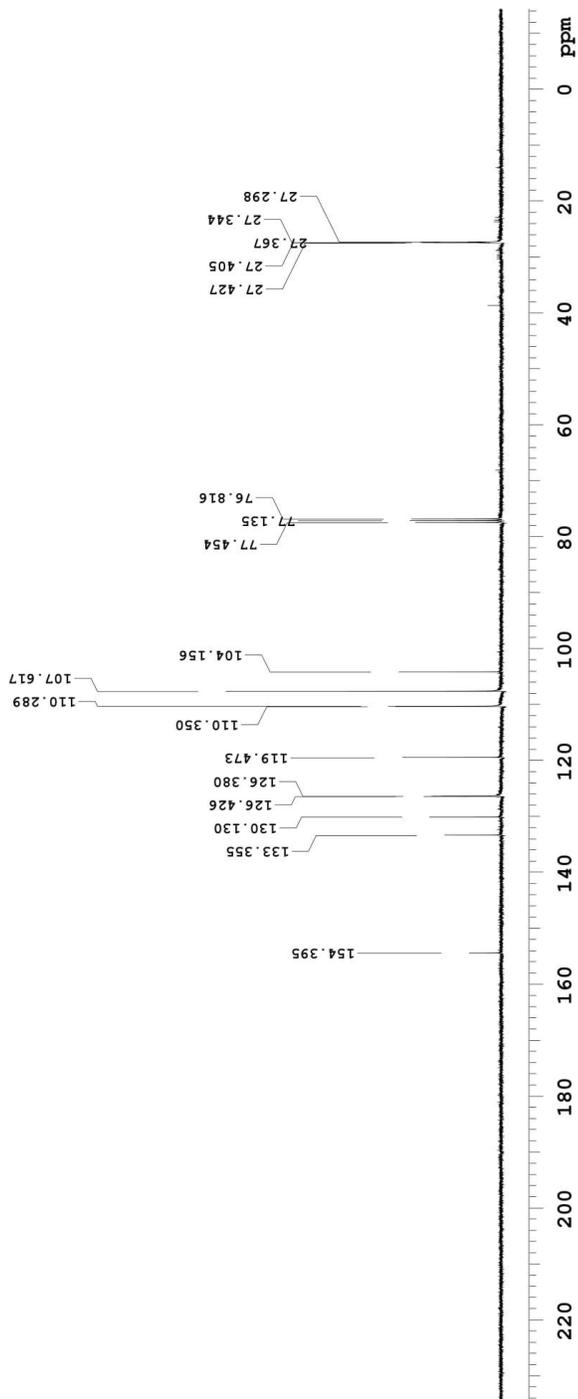
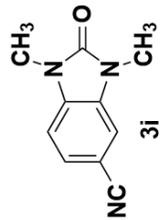
Sample Name:  
HZPBZ-11  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-11\_20140708\_01  
FidFile: HZPBZ-11\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pu1)  
Solvent: cdcl3



Anexo 42. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 1, 3-dimetil-2-oxo-1, 3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo (**3i**).

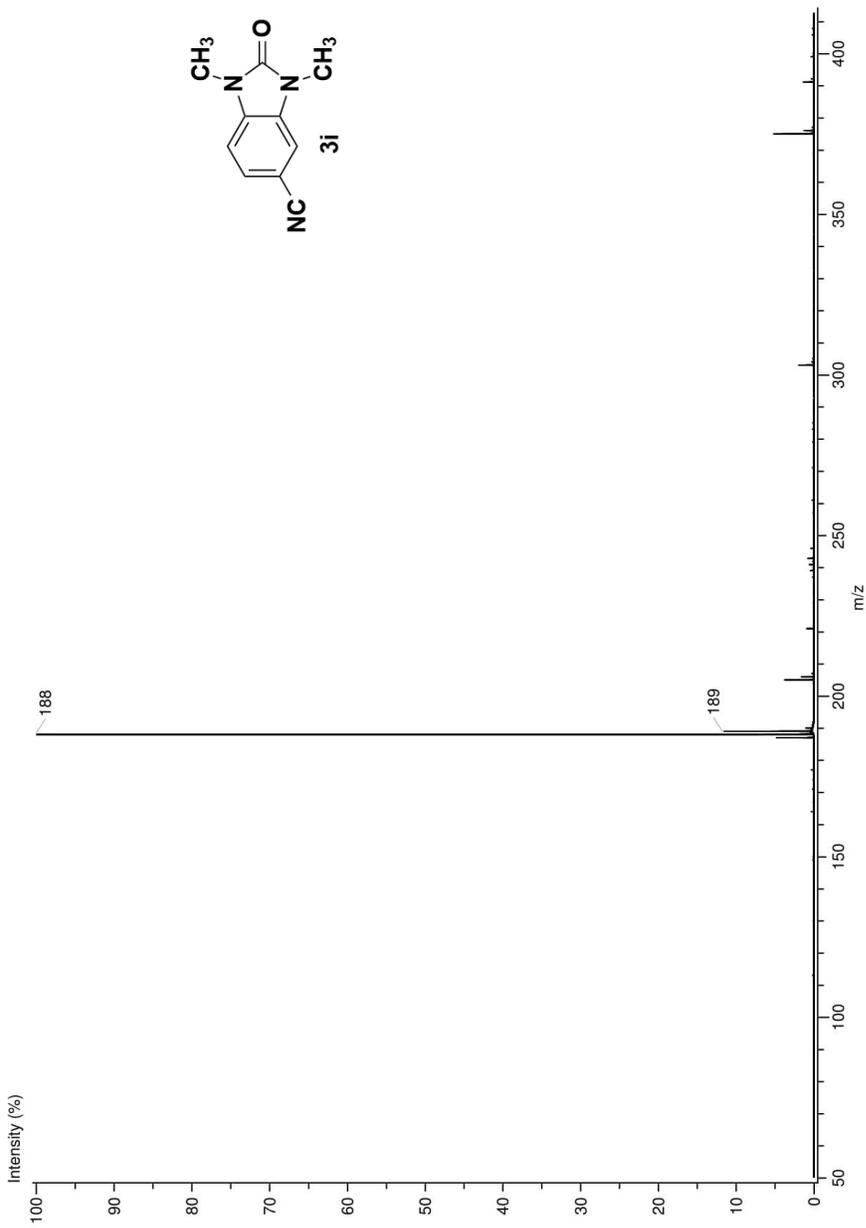
UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 11

Sample Name:  
HZPBZ-11  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-11\_20140708\_02  
FidFile: HZPBZ-11\_CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



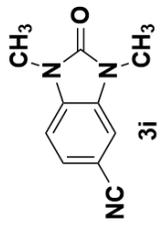
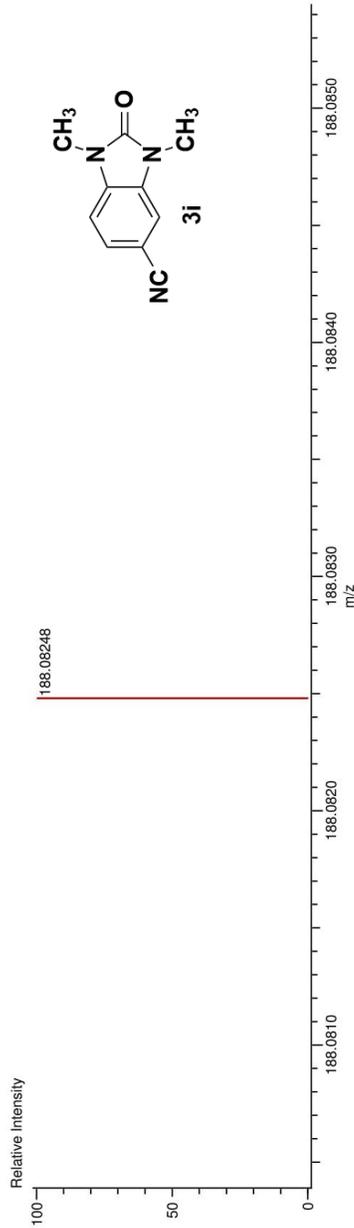
Anexo 43. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de 1, 3-dimetil-2-oxo-1, 3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo (3i).

Experiment Date/Time: 9/24/2015 10:55:56 AM  
Creation Parameters: Average(MS[1]) Time:0.43, 0.44)  
Dr Zuleta Holber Operator: Carmen Garcia/Javier Perez  
Acq. Data Name: 660 STE-5543 HZPBZ-11  
MS Tune Method Name: DART+  
Instrument Configuration: JMS-T100LC



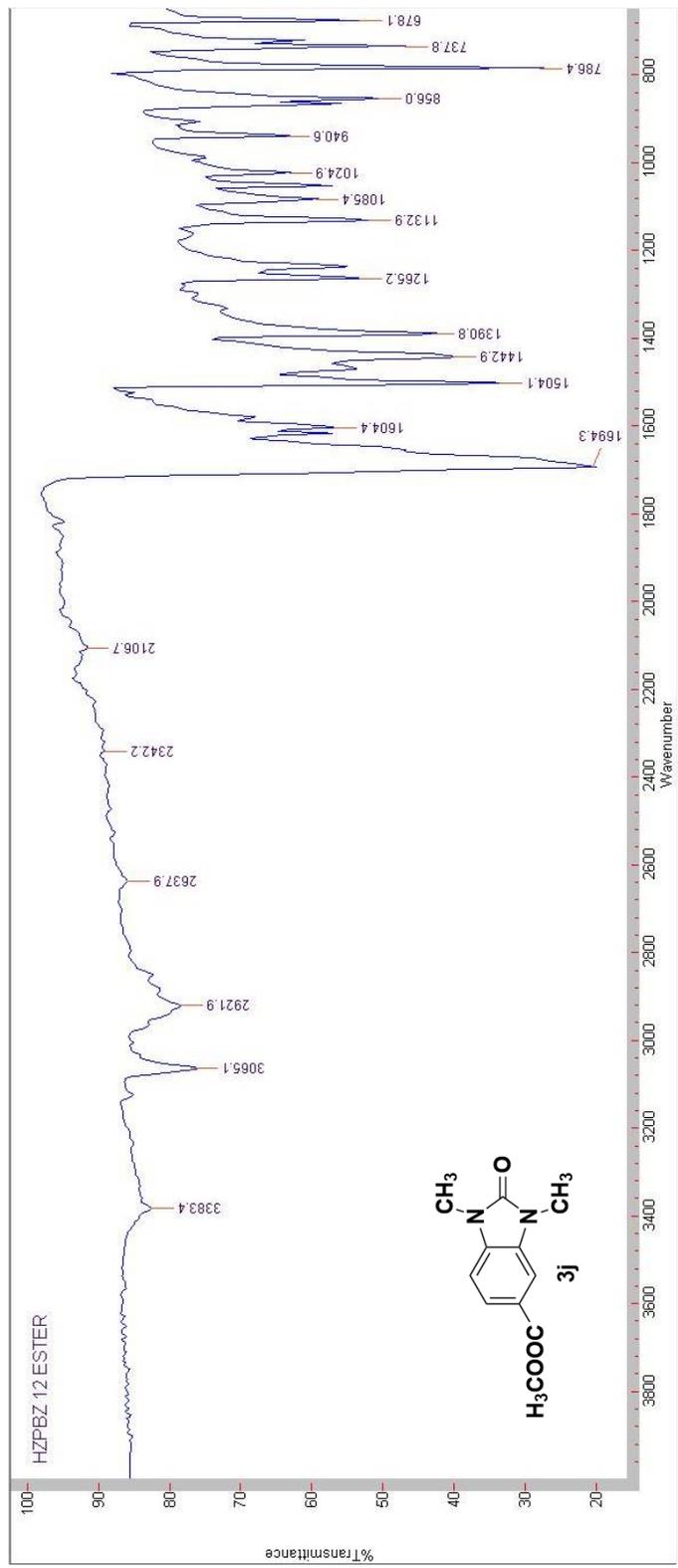
Anexo 44. Espectro de masas de alta resolución de 1, 3-dimetil-2-oxo-1, 3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo (3i).

Data:660 STE-5543 HZPBZ-11  
 Sample Name:Dr Zuleita Holber Operator:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[5.0%]]:Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 1  
 Tolerance:3.00(mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 10.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
188.08248	23589.37	188.08239	0.09	0.50	<sup>12</sup> C <sub>10</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>14</sup> N <sub>3</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	7.5

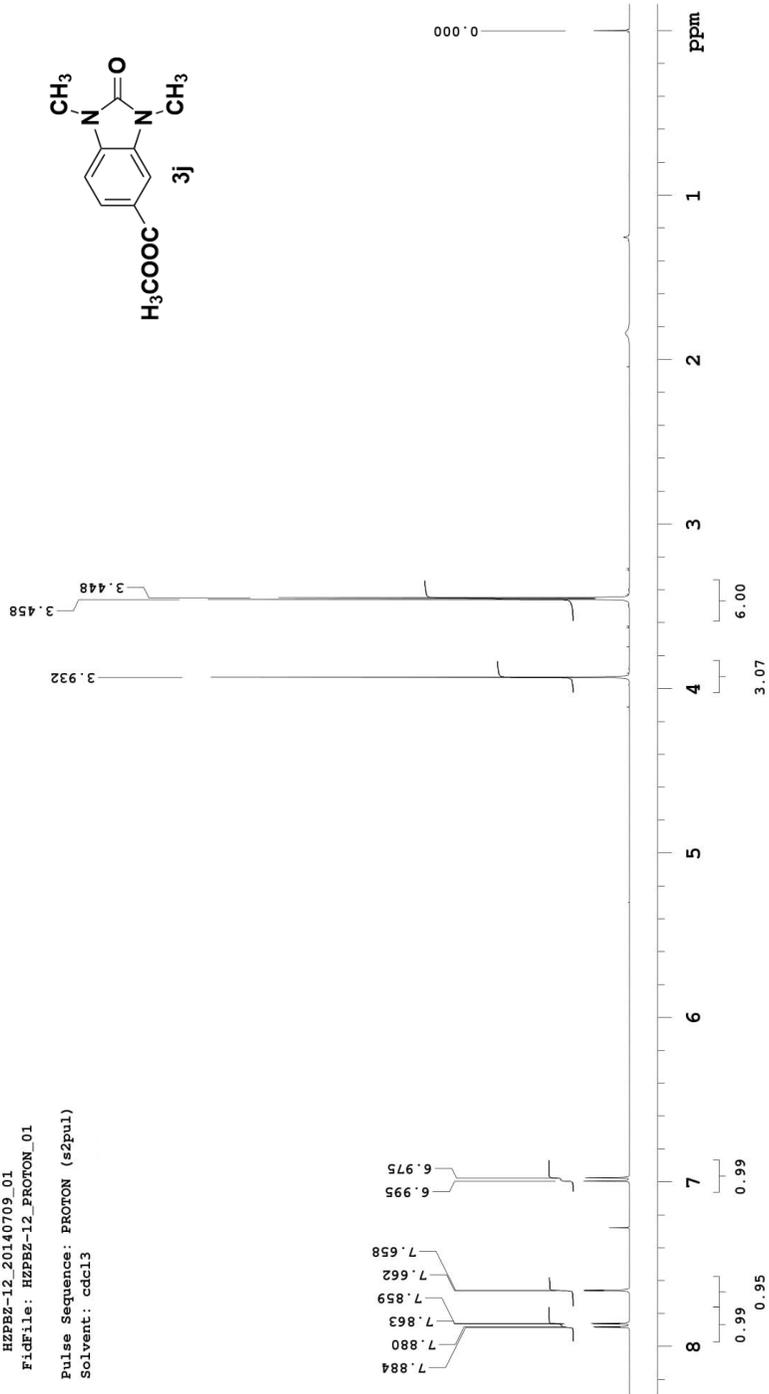
Anexo 45. Espectro DART de 1, 3-dimetil-2-oxo-1, 3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo (3i).



Anexo 46. Espectro infrarrojo de 1, 3-dimetil-2-oxo-2, 3-dihidro-1 H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (3j).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 12

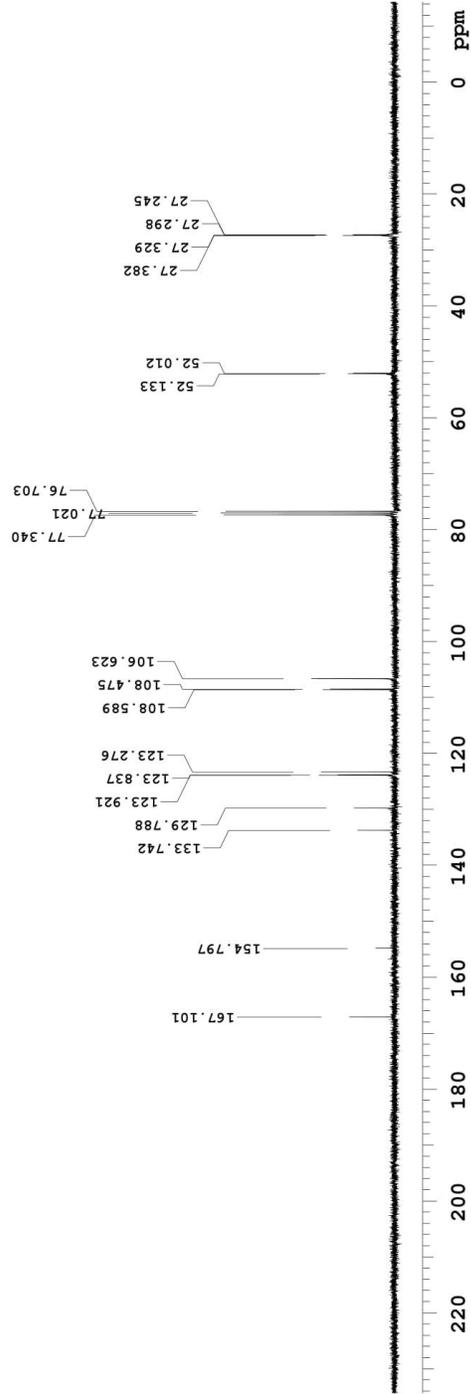
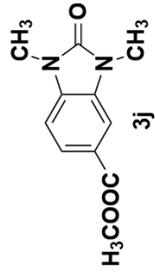
Sample Name:  
HZPBZ-12  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-12\_20140709\_01  
Fidfile: HZPBZ-12\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pu1)  
Solvent: cdcl3



Anexo 47. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 1, 3-dimetil-2-oxo-2, 3-dihidro-1 H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (3j).

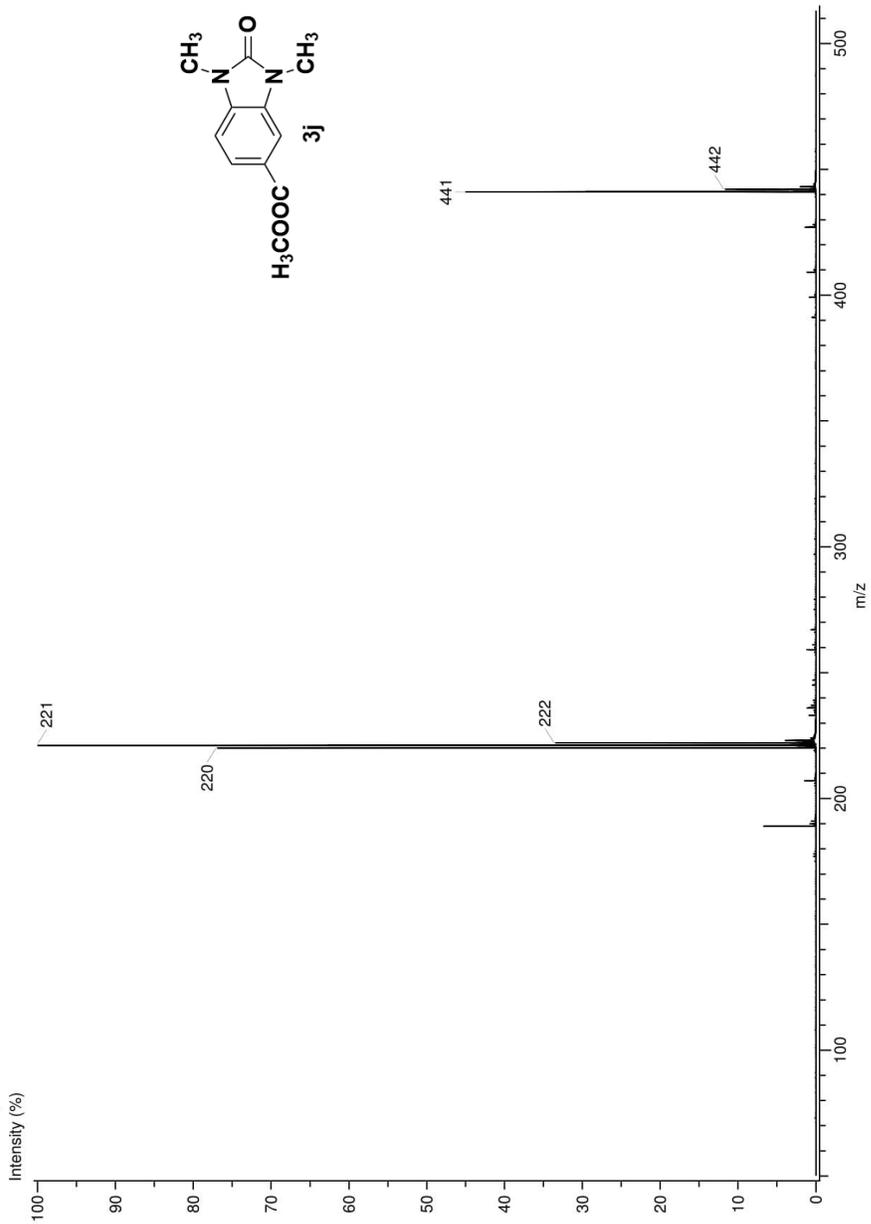
UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 12

Sample Name:  
HZPBZ-12  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-12\_20140709\_02  
FidFile: HZPBZ-12 CARBON 01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pu1)  
Solvent: cdcl3



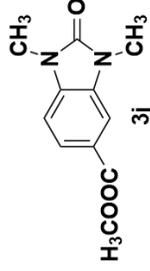
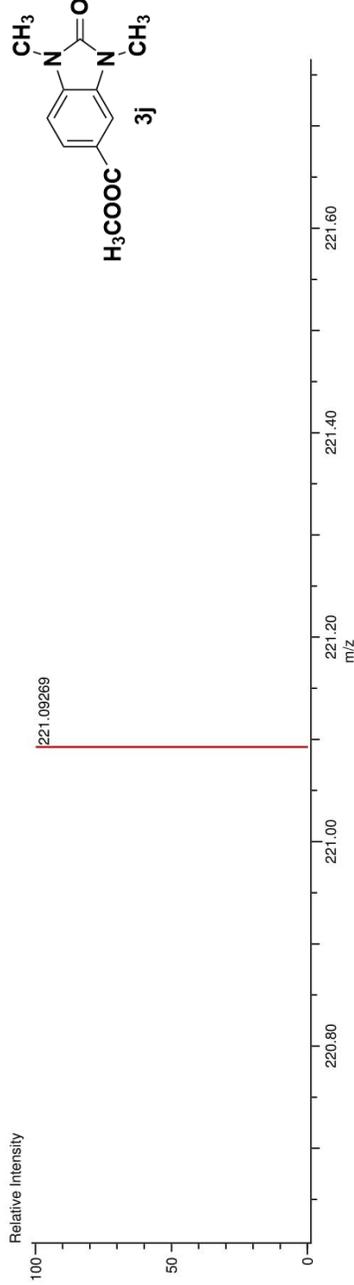
Anexo 48. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de 1, 3-dimetil-2-oxo-2, 3-dihidro-1 H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (3j).

Experiment Date/Time: 2/11/2016 3:43:45 PM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.2, 0.2)  
Dr Zuleta Holber/ Operador: Carmen García-Javier Perez...  
Acq. Data Name: 45 STE-5973 HZPBZ-12  
MS Tune Method Name:  
Instrument Configuration: JMS-T100LC



Anexo 49. Espectro de masas de alta resolución de 1, 3-dimetil-2-oxo-2, 3-dihidro-1 H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (3j).

Data:45 STE-5973 HZPBZ-12  
 Sample Name:Dr.Zuleita Holber/ Operador: Carmen Garcia-Javier Perez/DART+  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Average[MS[1] 0.7, ...  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 2, <sup>16</sup>O:0 .. 3  
 Tolerance:3.00(mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)



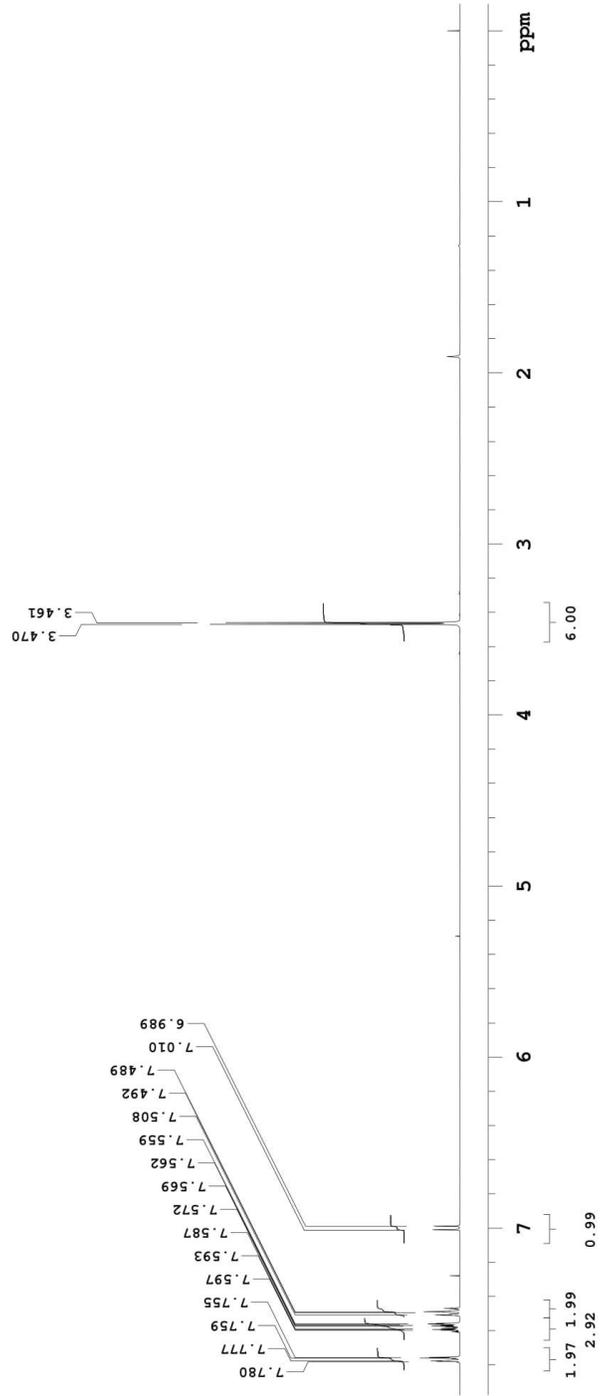
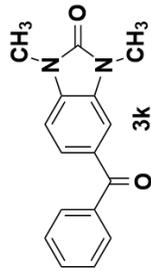
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
221.09269	744693.88	221.09262	0.07	0.31	<sup>12</sup> C <sub>11</sub> <sup>1</sup> H <sub>13</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>3</sub>	6.5

Anexo 50. Espectro DART de 1, 3-dimetil-2-oxo-2, 3-dihidro-1 H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**3j**).



UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 14

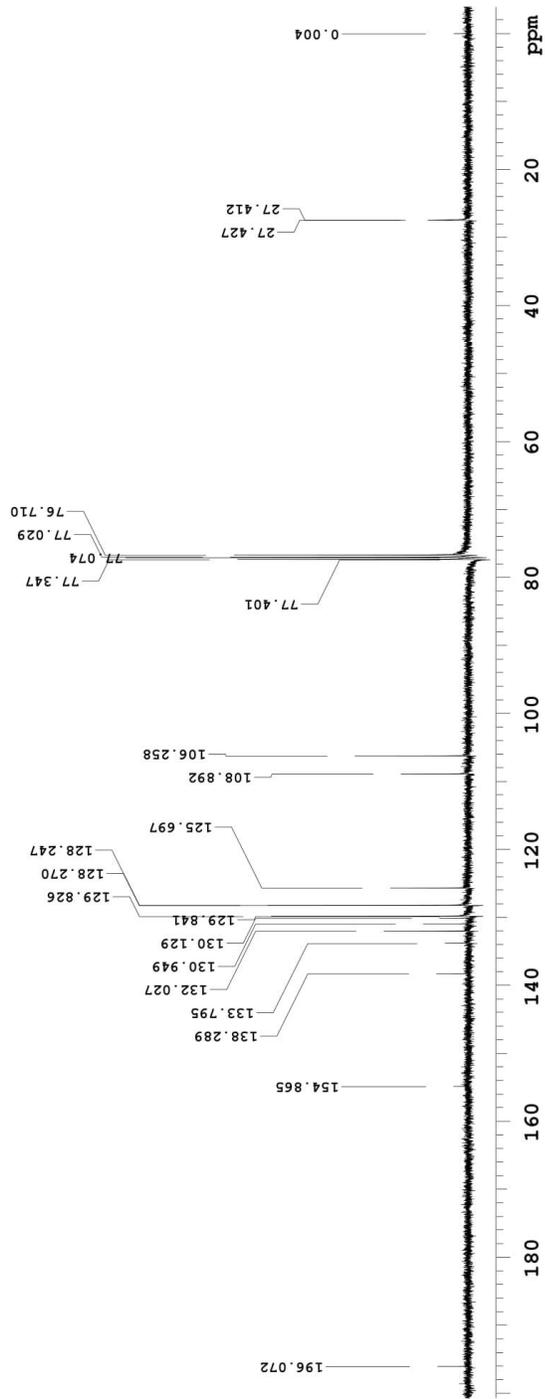
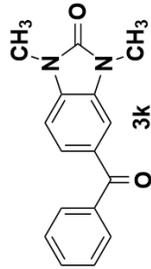
Sample Name:  
HZPBZ-14  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-14\_20140709\_01  
FidFile: HZPBZ-14\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pu1)  
Solvent: cdcl3



Anexo 52. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 5-Benzoil-1, 3- dihidro-1, 3- dimetil-2H-benc[d]imidazolona (3k).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 14

Sample Name:  
HZPBZ-14  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-14\_20140721\_03  
FidFile: HZPBZ-14\_pslabel\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3

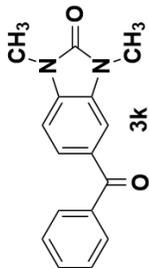
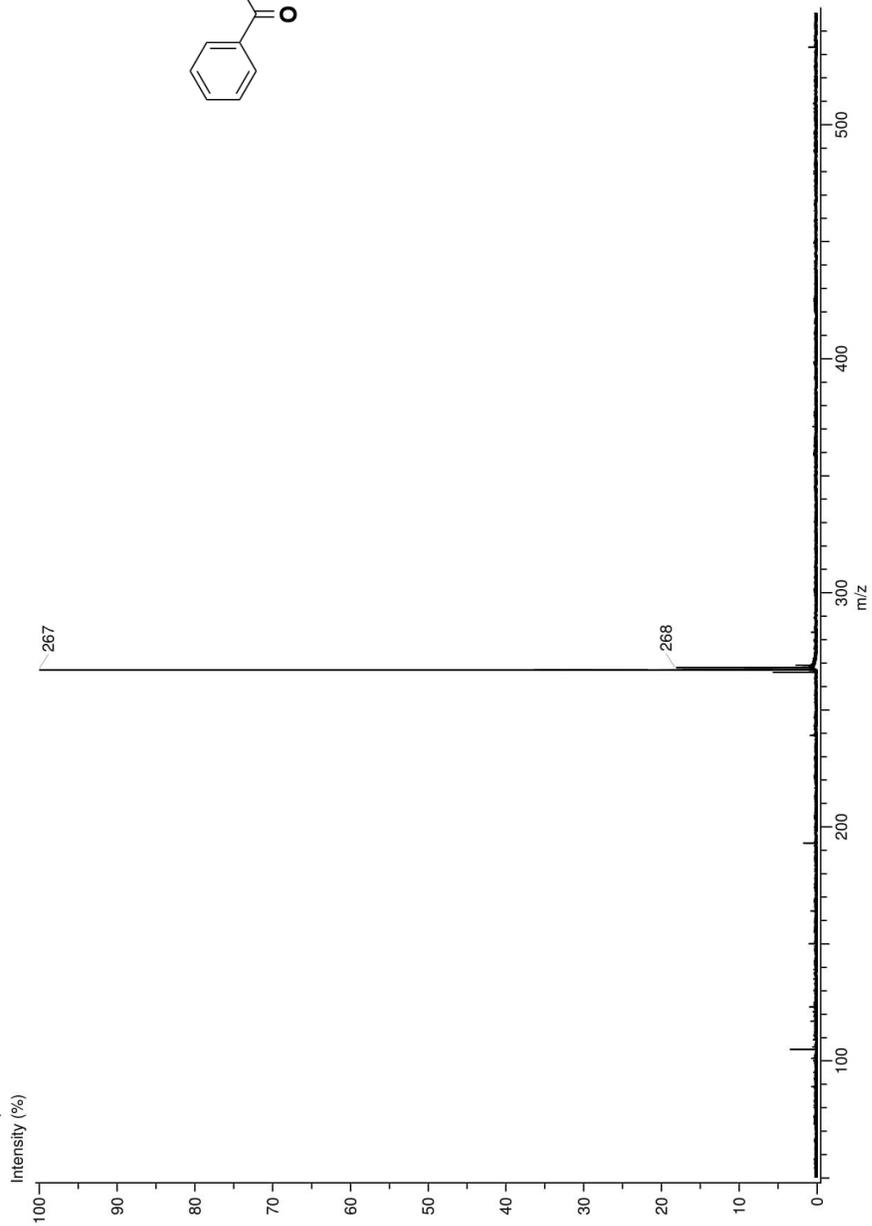


Anexo 53. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de 5-Benzoil-1, 3-dihidro-1, 3-dimetil-2H-benc[d]imidazolona (3k).

Experiment Date/Time: 9/24/2015 11:01:01 AM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.21, 0.22)  
Dr Zuleta Holber Operator: Carmen Garcia/Javier Perez

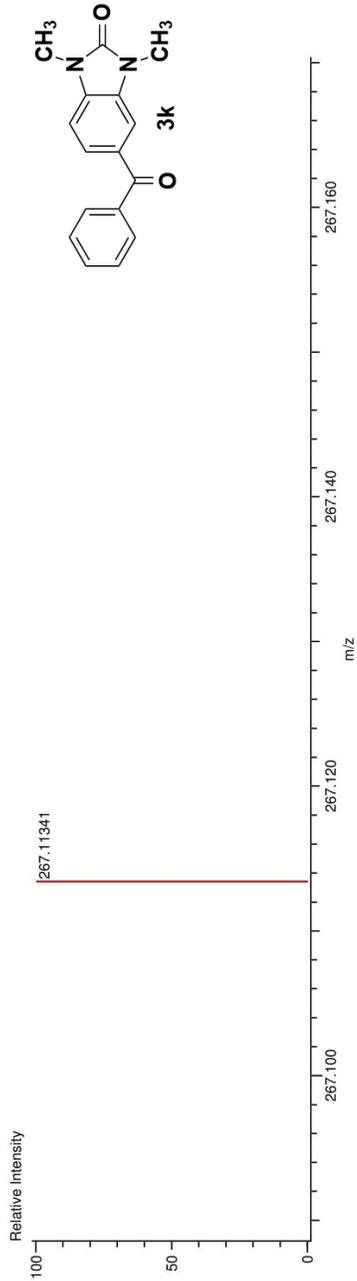
Acq. Data Name: 663 STE-5546 HZPBZ-14  
MS Tune Method Name: DART+

Instrument Configuration: JMS-T100LC



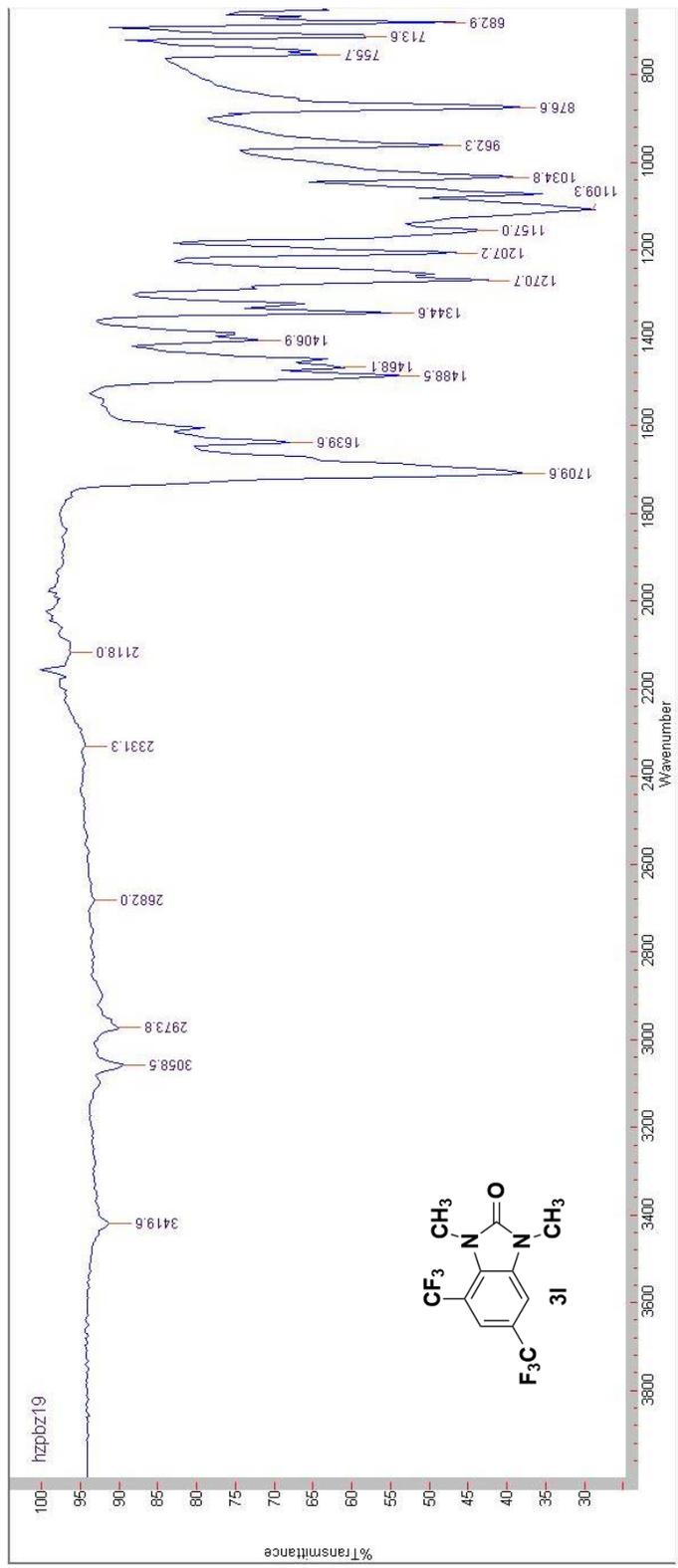
Anexo 54. Espectro de masas de alta resolución de 5-Benzoil-1, 3- dihidro-1, 3- dimetil-2H-benciimidazolona (**3k**).

Data:663 STE-5546 HZPBZ-14  
 Sample Name:Dr. Zuleta Holber Operator:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[5.0%]];Average[MS[1] 0..0]  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 2  
 Tolerance:3.00(mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
267.11341	8164.76	267.11335	0.06	0.22	<sup>12</sup> C <sub>16</sub> <sup>1</sup> H <sub>15</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>2</sub>	10.5

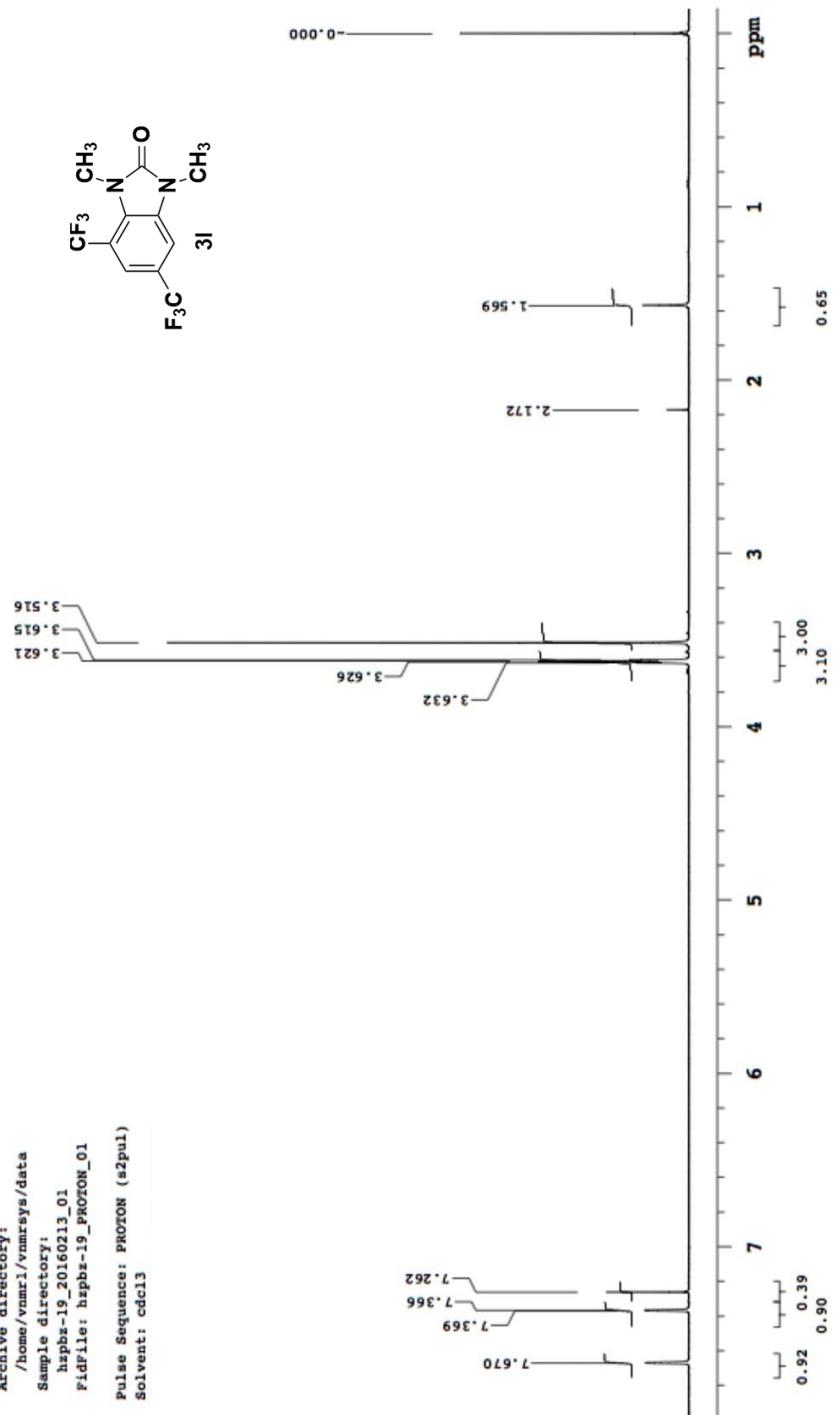
Anexo 55. Espectro DART de 5-Benzoi-1. 3- dihidro-1. 3- dimetil-2H-benzimidazolona (3k).



Anexo 56. Espectro infrarrojo de 1, 3-dimetil-4, 6-bis(trifluorometil)-1, 3-dihidro-2H-benc[d]imidazolona (31).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
MZPBZ 19

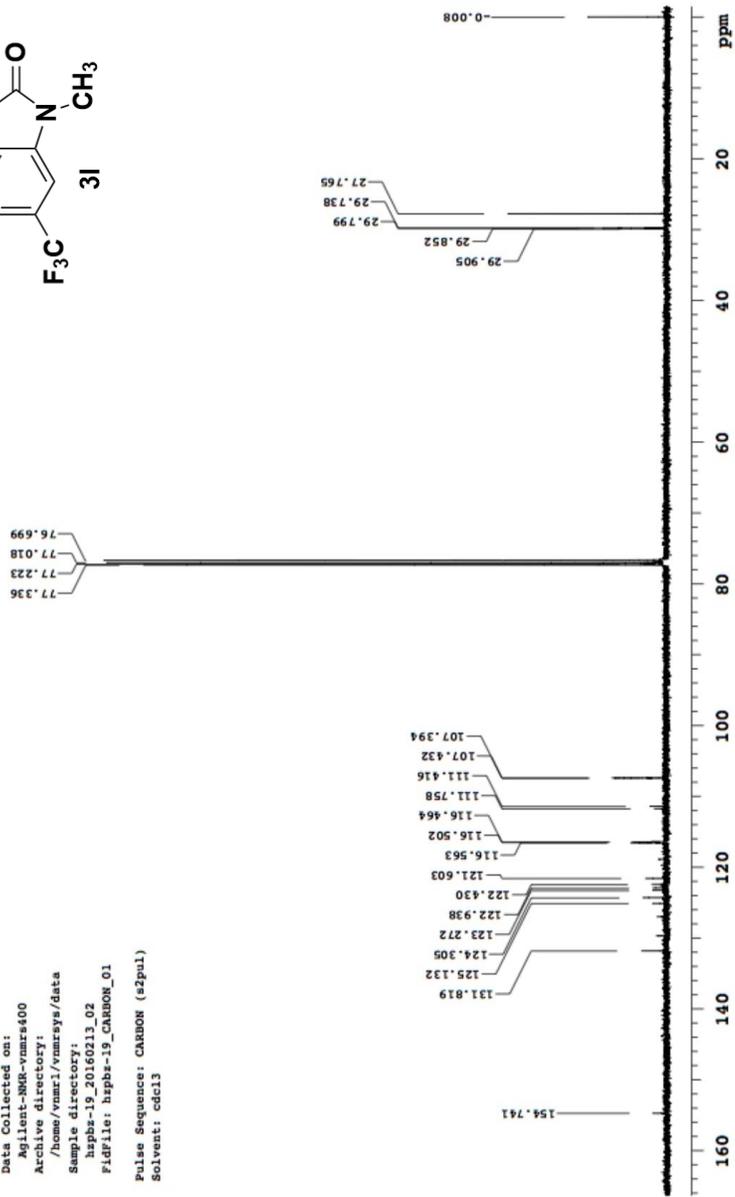
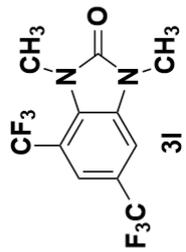
Sample Name: hpbz-19  
Data Collected on: Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory: /home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory: hpbz-19\_20160213\_01  
FidFile: hpbz-19\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



Anexo 57. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 1, 3-dimetil-4, 6-bis(trifluorometil)-1, 3-dihidro-2H-benc[*d*]imidazolona (3I).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. ROBERT ZULETA  
HEPBE 19

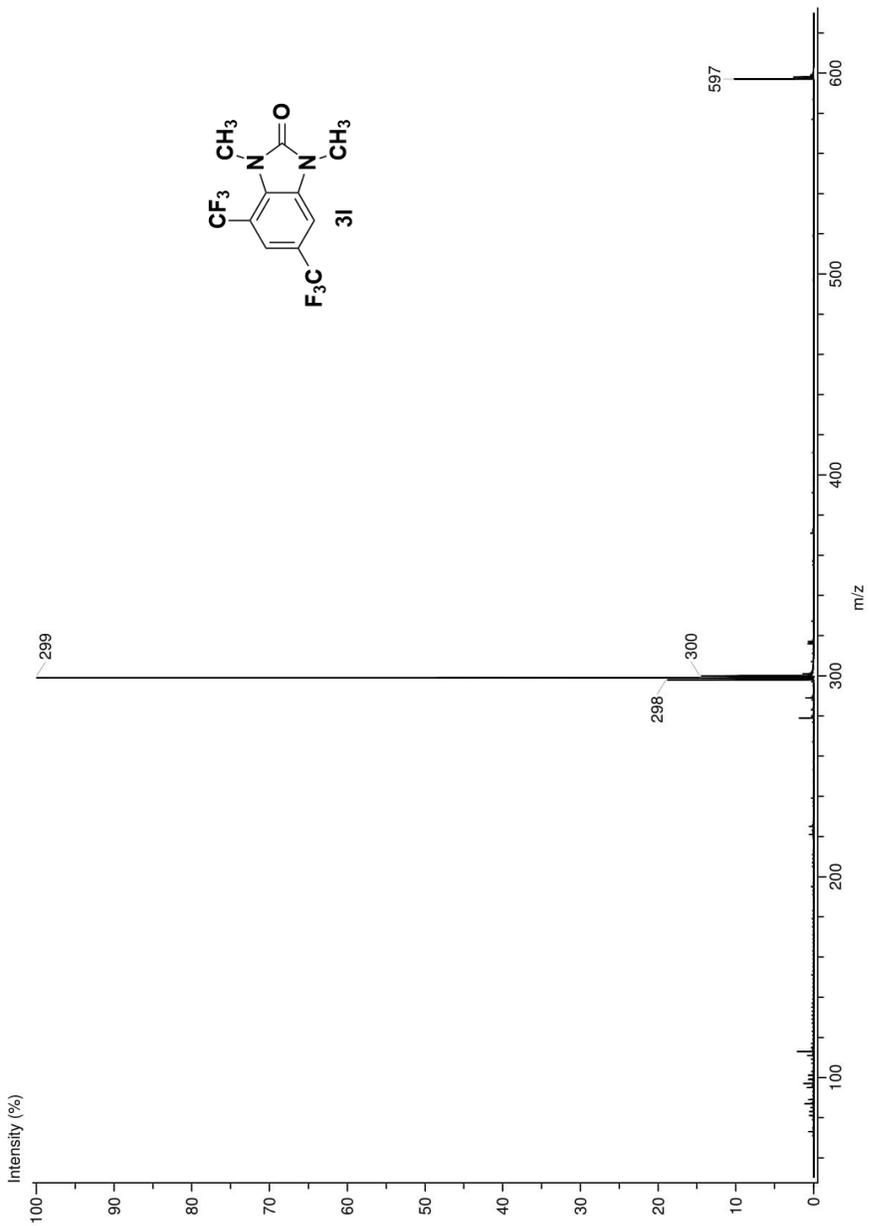
Sample Name:  
hepbs-19  
Data Collected on:  
Agilent-300-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
hepbs-19\_20160213\_02  
Fidfile: hepbs-19\_CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



100

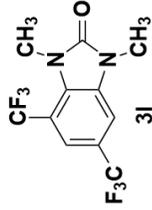
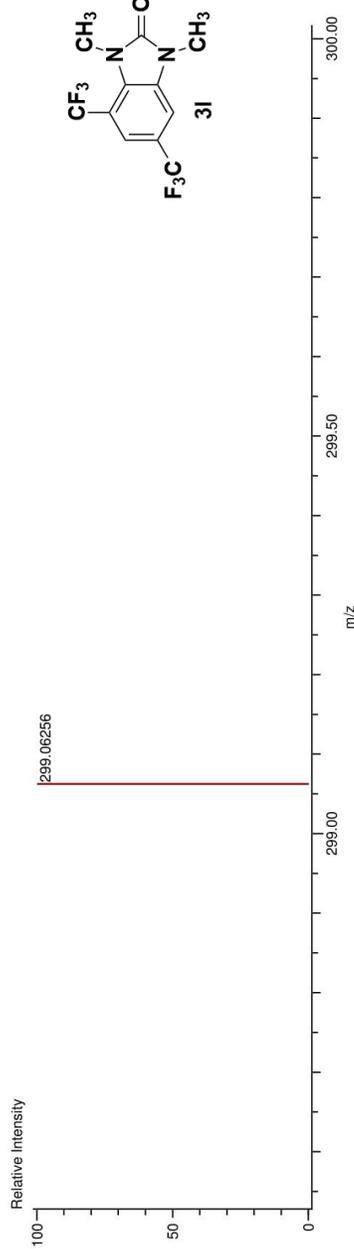
Anexo 58. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de 1, 3-dimetil-4, 6-bis-bis(trifluorometil)-1, 3-dihidro-2H-benc[d]imidazolona (31).

Experiment Date/Time: 2/11/2016 3:52:10 PM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.6, 0.6)  
Dr Zuleta Holber/ Operador: Carmen Garcia-Javier Perez...  
Acq. Data Name: 48 STE-5976 HZPBZ-19  
MS Tune Method Name:  
Instrument Configuration: JMS-T100LC



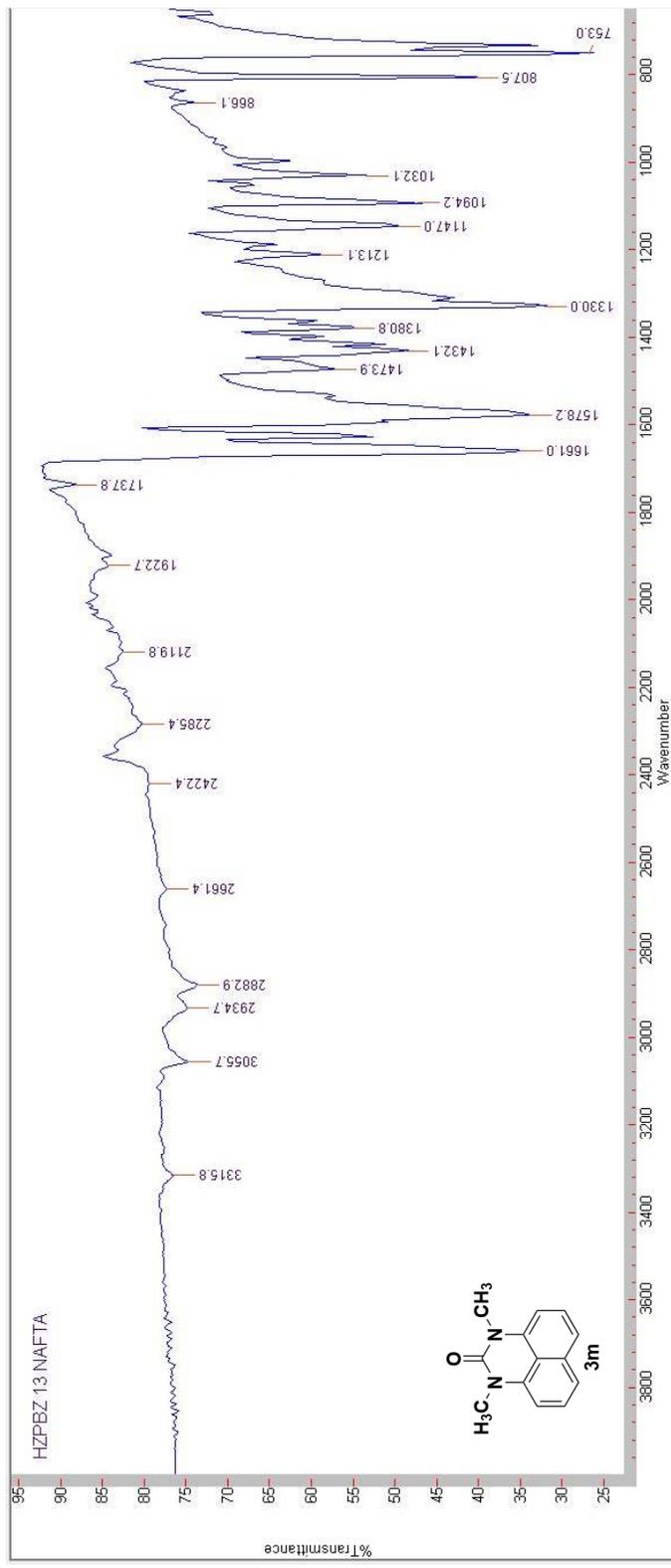
Anexo 59. Espectro de masas de alta resolución de 1, 3-dimetil-4, 6-bis(trifluorometil)-1, 3-dihidro-2H-benc[*d*]imidazolona (31).

Data:48 STE-5976 HZPBZ-19  
 Sample Name:Dr Zuleita Holber/ Operador: Carmen Garcia-Javier Perez/DART+  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Average[MS1] 0.1....  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 37, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>19</sup>F:0 .. 6, <sup>14</sup>N:0 .. 2, <sup>16</sup>O:0 .. 1  
 Tolerance:3.00(mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 8.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
299.06256	432602.00	299.06191	0.65	2.17	<sup>12</sup> C <sub>11</sub> <sup>1</sup> H <sub>9</sub> <sup>19</sup> F <sub>6</sub> <sup>4</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	5.5

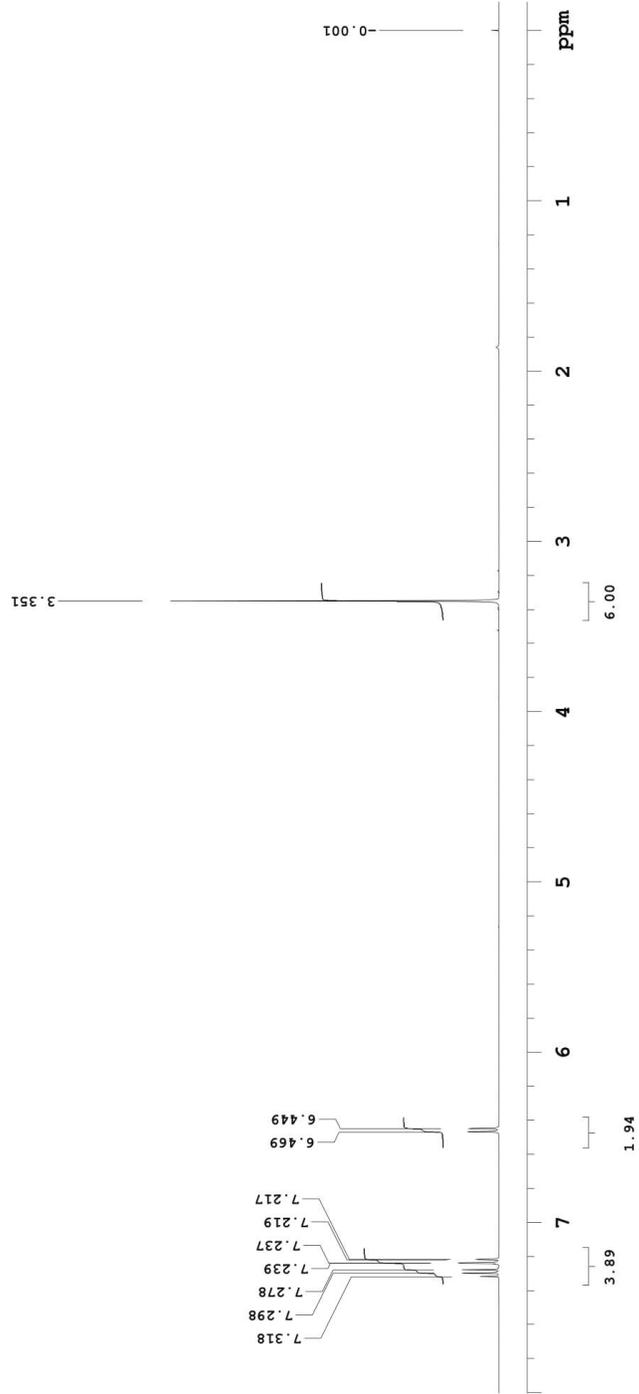
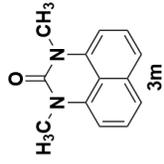
Anexo 60. Espectro DART de 1,3-dimetil-4,6-bis(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-benc[*d*]imidazolona (31).



Anexo 61. Espectro infrarrojo de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-perimidinona (3m).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 13

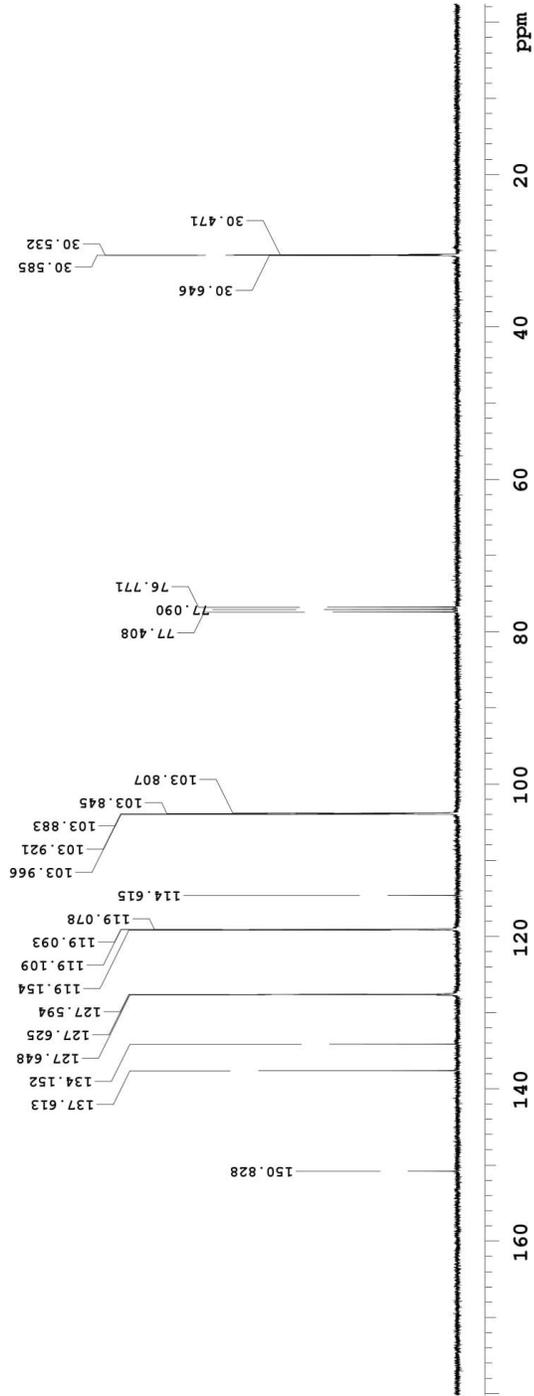
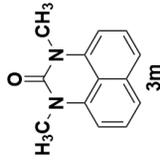
Sample Name:  
HZPBZ-13  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-13\_20140709\_01  
FidFile: HZPBZ-13\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



Anexo 62. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-perimidinona (3m).

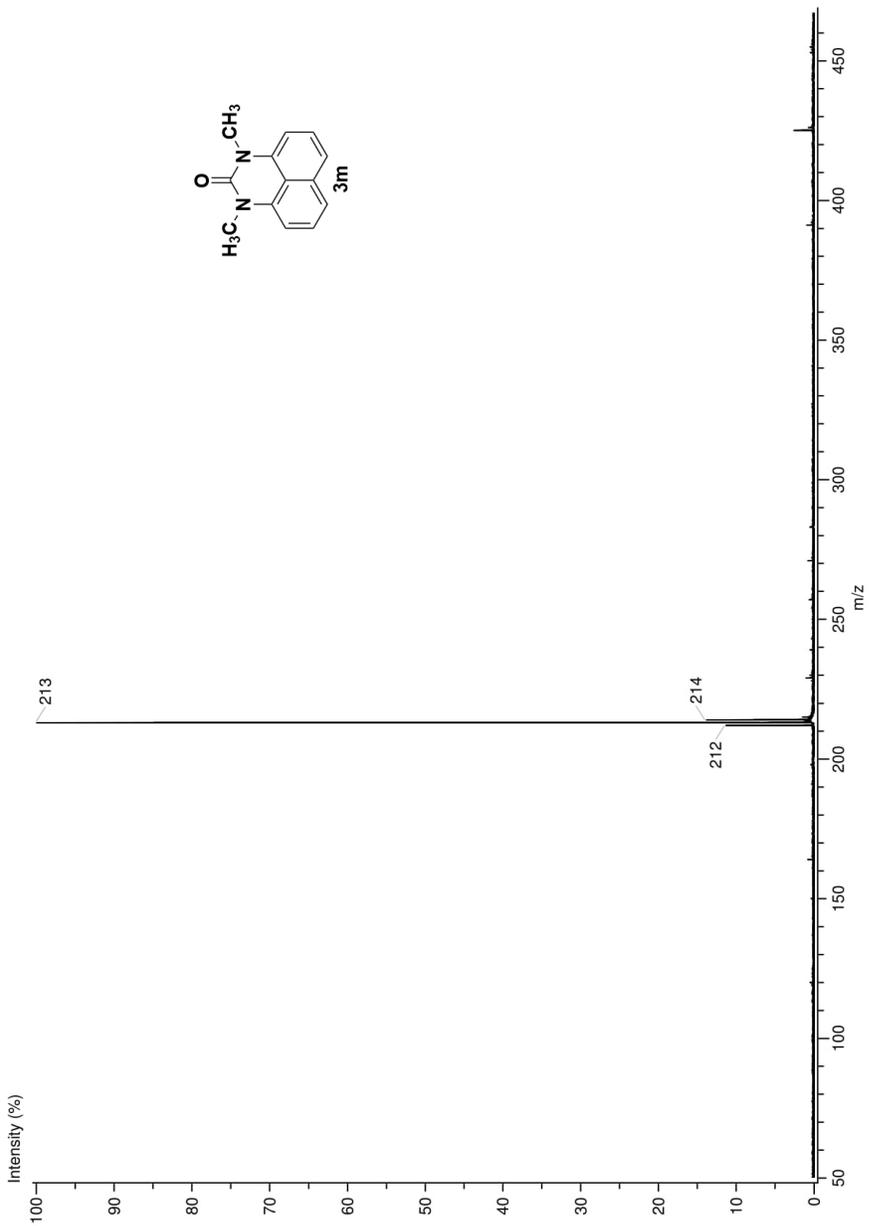
UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 13

Sample Name:  
HZPBZ-13  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-13\_20140709\_02  
FidFile: HZPBZ-13\_CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pu1)  
Solvent: cdcl3



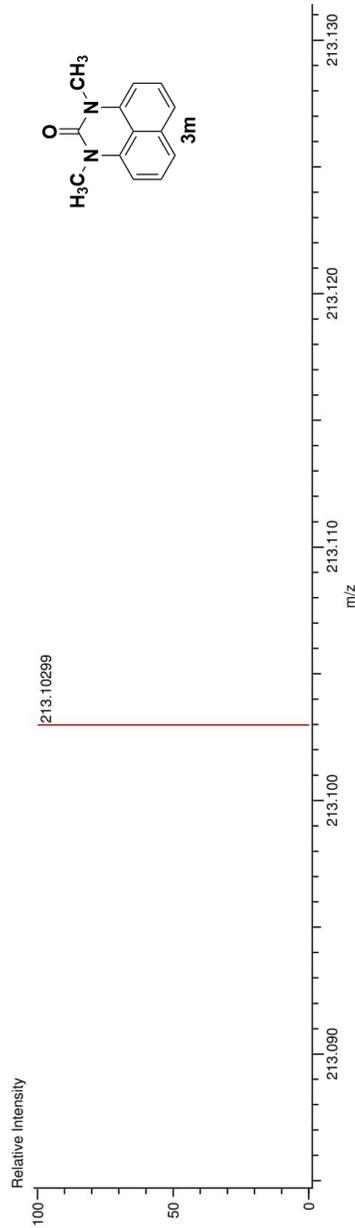
Anexo 63. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-perimidinona (3m).

Experiment Date/Time: 9/24/2015 10:59:21 AM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.28, 0.30)  
Dr Zuleta Holber Operator: Carmen Garcia/Javier Perez  
Acq. Data Name: 662 STE-5545 HZPBZ-13  
MS Tune Method Name: DART+  
Instrument Configuration: JMS-T100LC



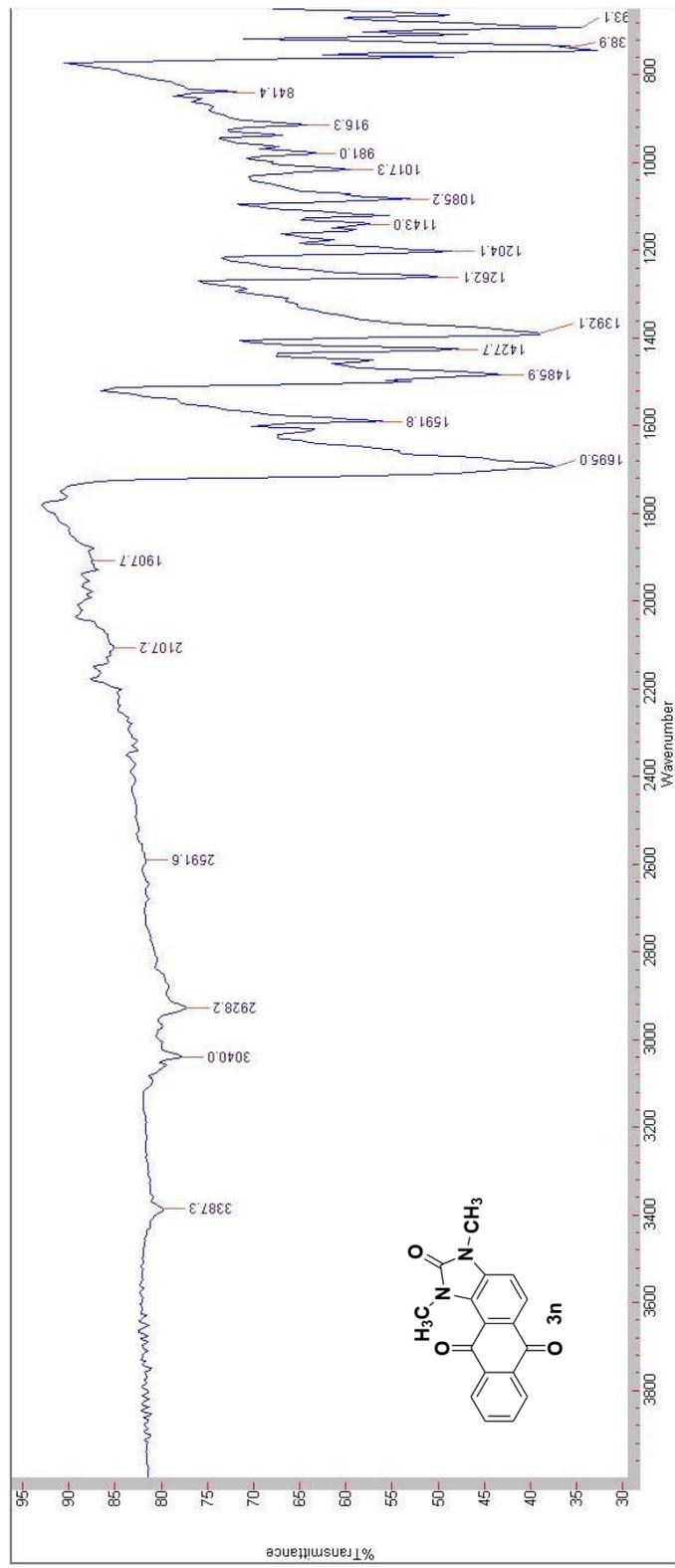
Anexo 64. Espectro de masas de alta resolución de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-perimidinona (3m).

Data:662 STE-5545 HZPBZ-13  
 Sample Name:Dr. Zuleta Holber Operator:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS1] 0..0)  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 1  
 Tolerance:3.00 (mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 10.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
213.10299	5001.25	213.10279	0.20	0.94	<sup>12</sup> C <sub>13</sub> <sup>1</sup> H <sub>13</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	8.5

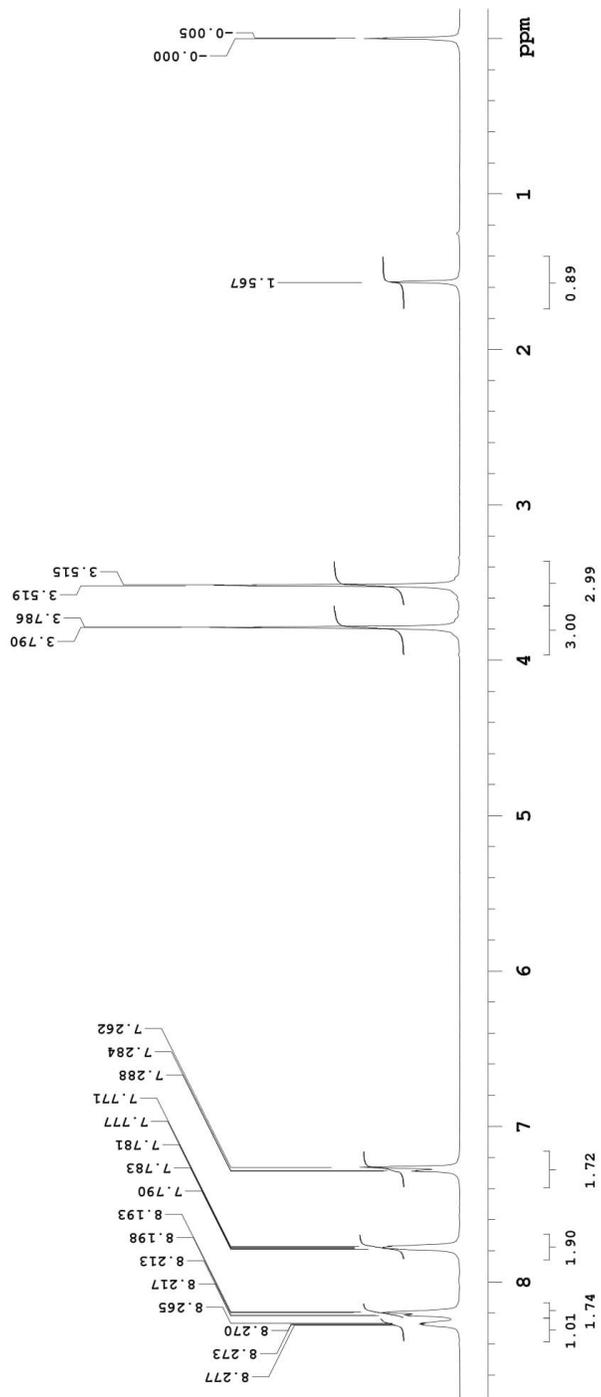
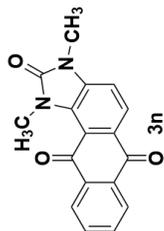
Anexo 65. Espectro DART de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-perimidinona (3m).



Anexo 66. Espectro infrarrojo de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-antra[1,2-d]imidazo-2,6,11-triona (3n).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 17

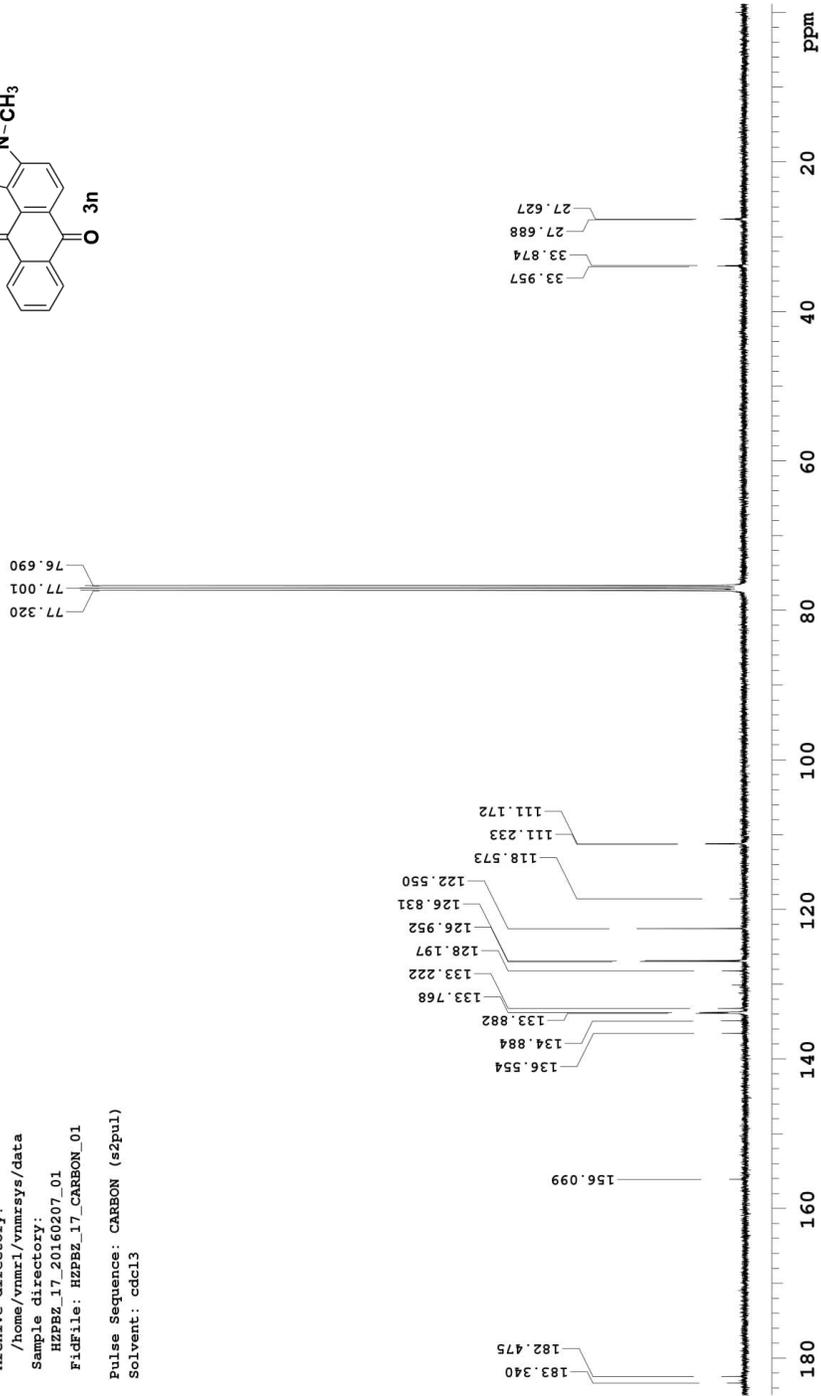
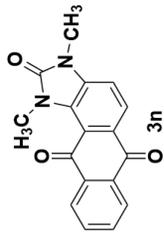
Sample Name:  
HZPBZ\_17  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ\_17\_20160207\_01  
FidFile: HZPBZ\_17\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



Anexo 67. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 1,3-dimetil-1, 3-dihidro-antra[1, 2-d]imidazo-2,6,11-triona (3n).

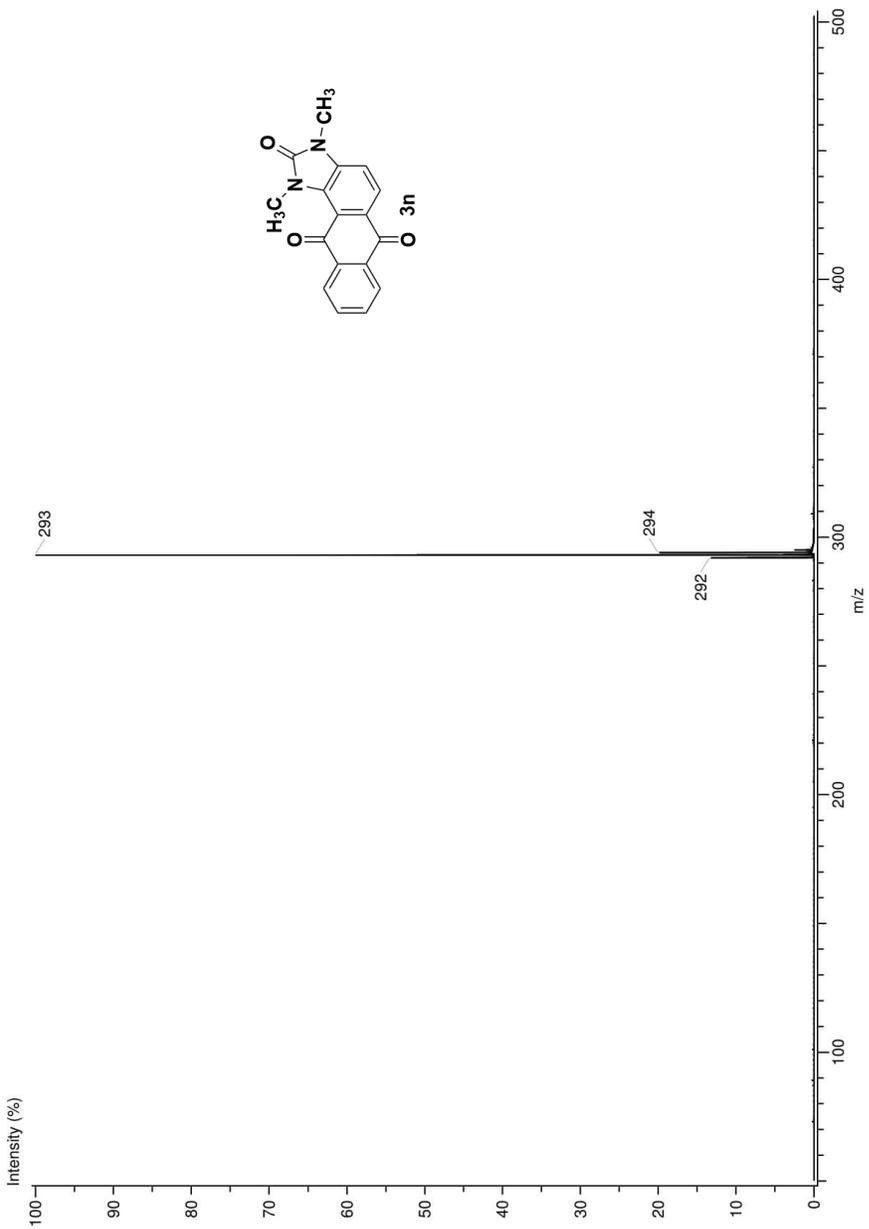
UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 17

Sample Name:  
HZPBZ\_17  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ\_17\_20160207\_01  
Fidfile: HZPBZ\_17\_CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pu1)  
Solvent: cdcl3



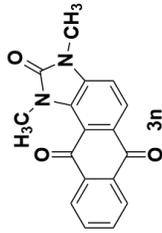
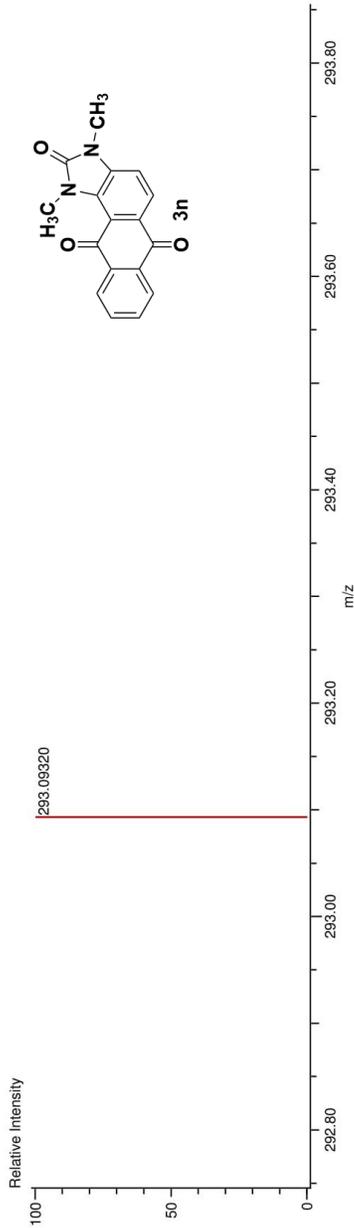
Anexo 68. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de 1,3-dimetil-1, 3-dihidro-antra[1, 2-d]imidazo-2,6,1,1-triona (3n).

Experiment Date/Time: 2/11/2016 3:46:44 PM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.8, 0.9)  
Dr Zuleta Holber/ Operador: Carmen García-Javier Perez...  
Acq. Data Name: 46 STE-5974 HZPBZ-17  
MS Tune Method Name:  
Instrument Configuration: JMS-T100LC



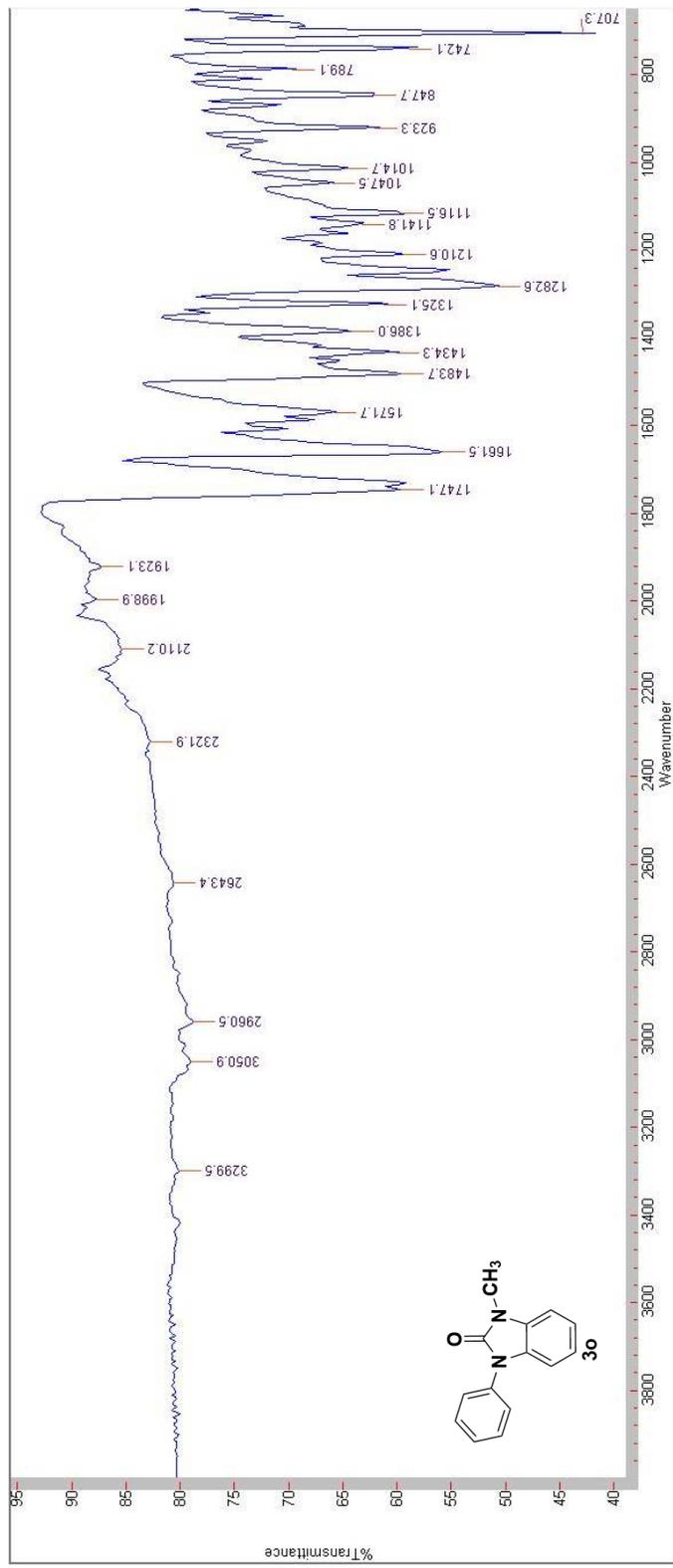
Anexo 69. Espectro de masas de alta resolución de 1,3-dimetil-1, 3-dihidro-antra[1, 2-d]imidazo-2,6,1,1-triona (3n).

Data:46 STE-5974 HZPBZ-17  
 Sample Name:Dr Zuleita Holber/ Operador: Carmen Garcia-Javier Perez/DART+  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS1] 0.5...  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 2, <sup>16</sup>O:0 .. 3  
 Tolerance:3,00(mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
293.09320	1162015.38	293.09262	0.59	2.00	<sup>12</sup> C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>3</sub>	12.5

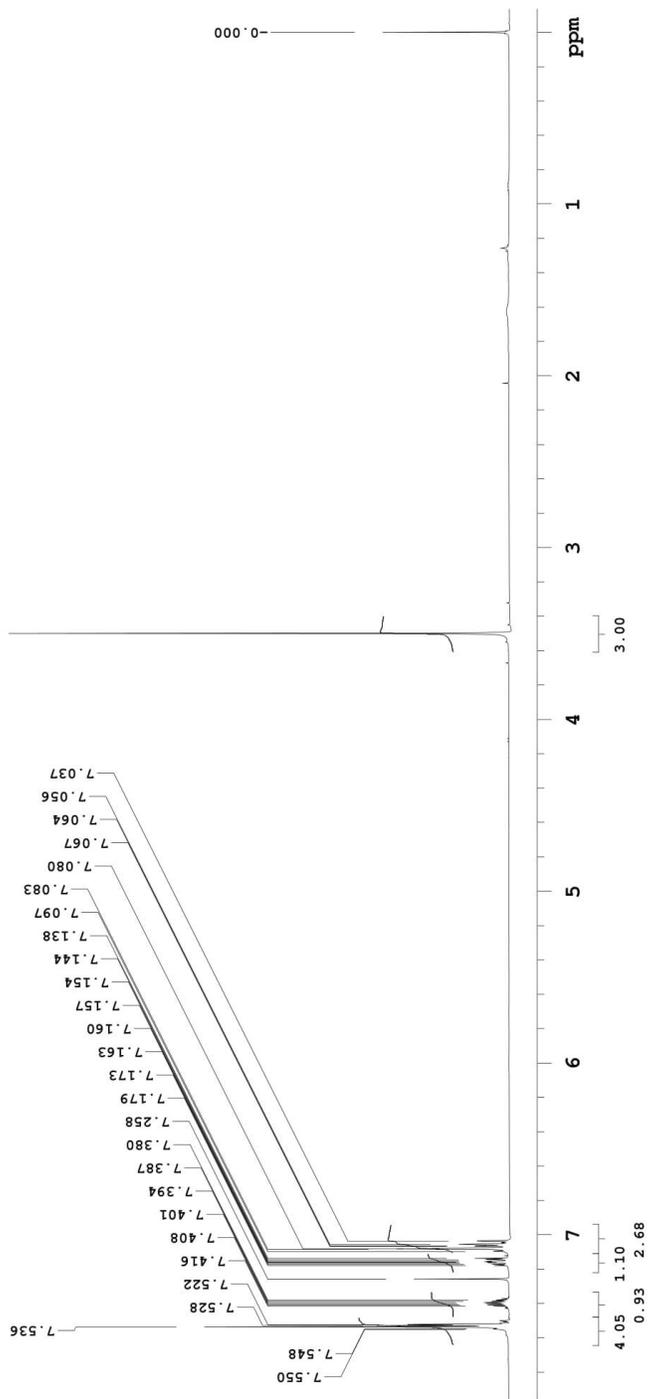
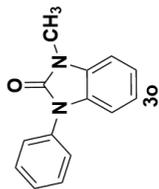
Anexo 70. Espectro DART de 1,3-dimetil-1, 3-dihidro-antra[1, 2-d]imidazo-2,6,11-triona (3n).



Anexo 71. Espectro infrarrojo de 3-fenil-1-metil-1, 3- dihidro- 2H-benzol[d]imidazolona (30).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ\_18

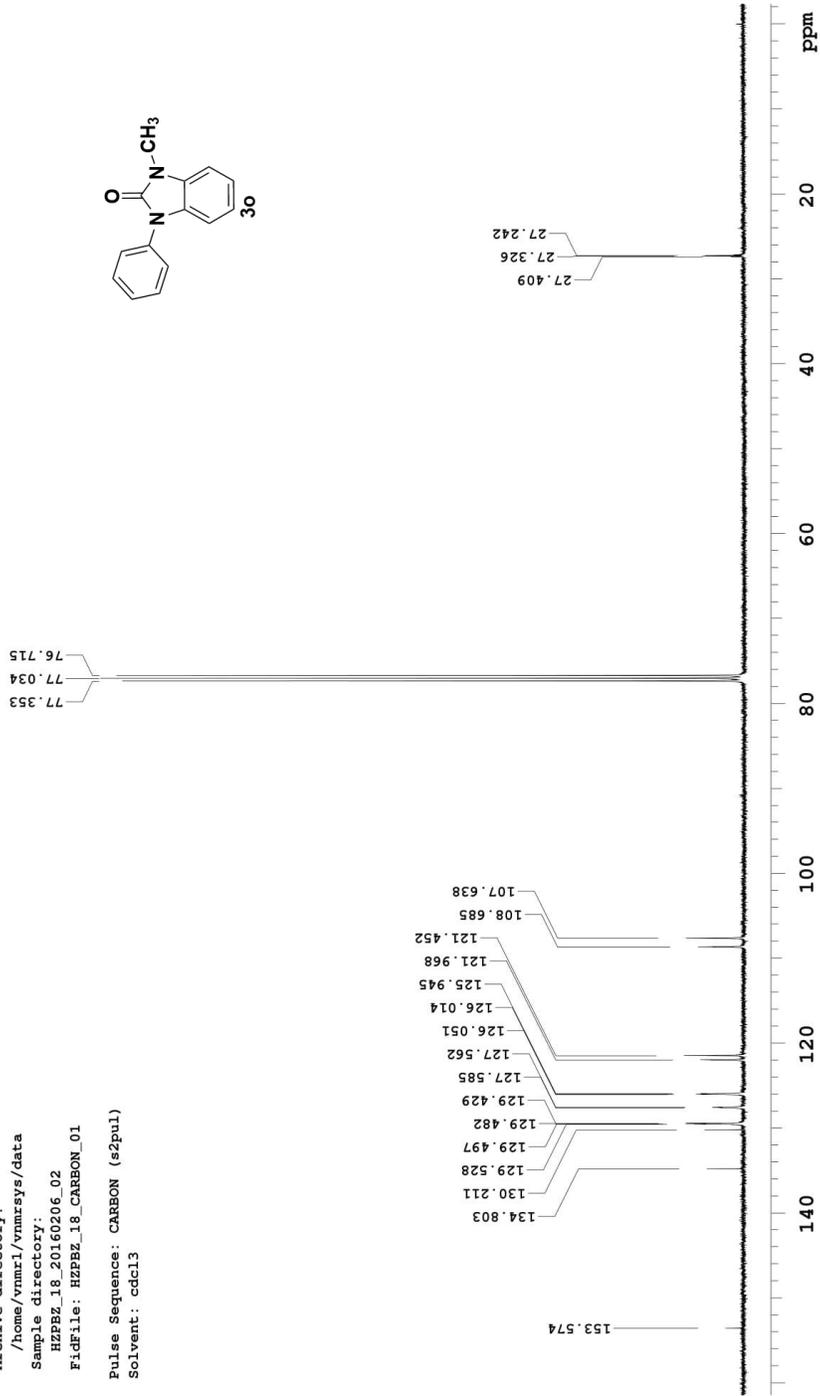
Sample Name:  
HZPBZ\_18  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ\_18\_20160206\_02  
FidFile: HZPBZ\_18\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pu1)  
Solvent: cdcl3



Anexo 72. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 3-fenil-1-metil-1, 3- dihidro-2H-benzo[d]imidazolona (30).

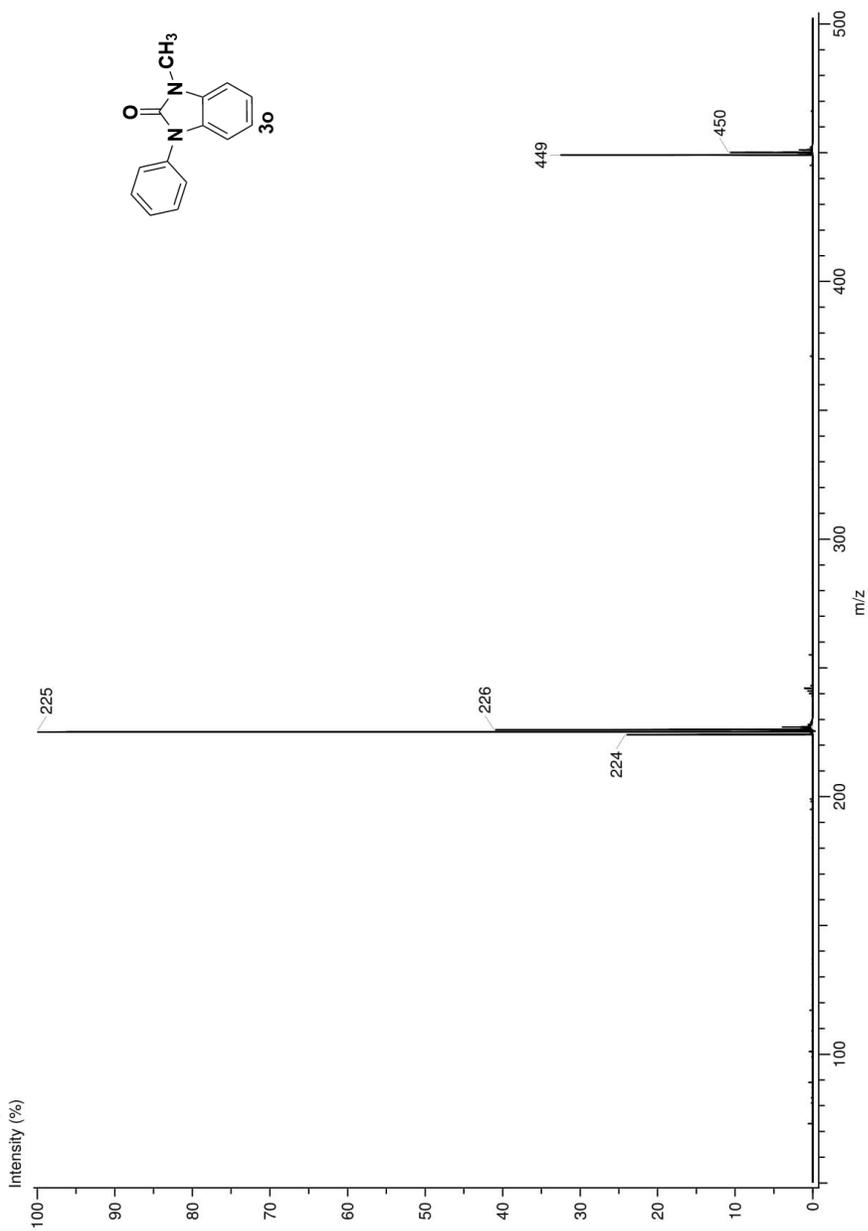
UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ\_18

Sample Name:  
HZPBZ\_18  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ\_18\_20160206\_02  
Fidfile: HZPBZ\_18 CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



Anexo 73. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de 3-fenil-1-metil-1, 3- dihidro- 2H-benzo[d]imidazolona (3o).

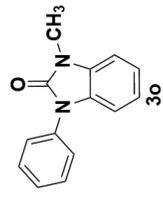
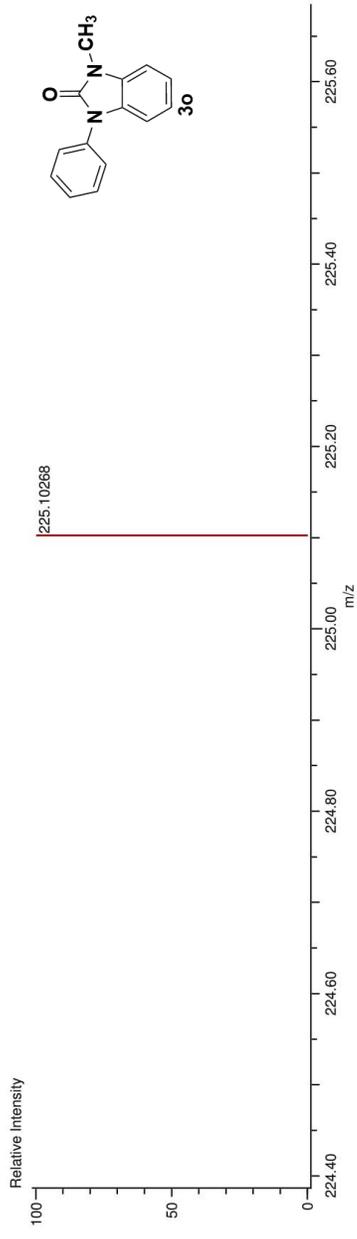
Experiment Date/Time: 2/11/2016 3:49:22 PM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.1...0.1)  
Dr Zuleta Holber/ Operador: Carmen García-Javier Pérez...  
Acq. Data Name: 47 STE-5975 HZPBZ-18  
MS Tune Method Name:  
Instrument Configuration: JMS-T100LC



Anexo 74. Espectro de masas de alta resolución de 3-fenil-1-metil-1, 3- dihidro- 2H-benzimidazolona (3o).

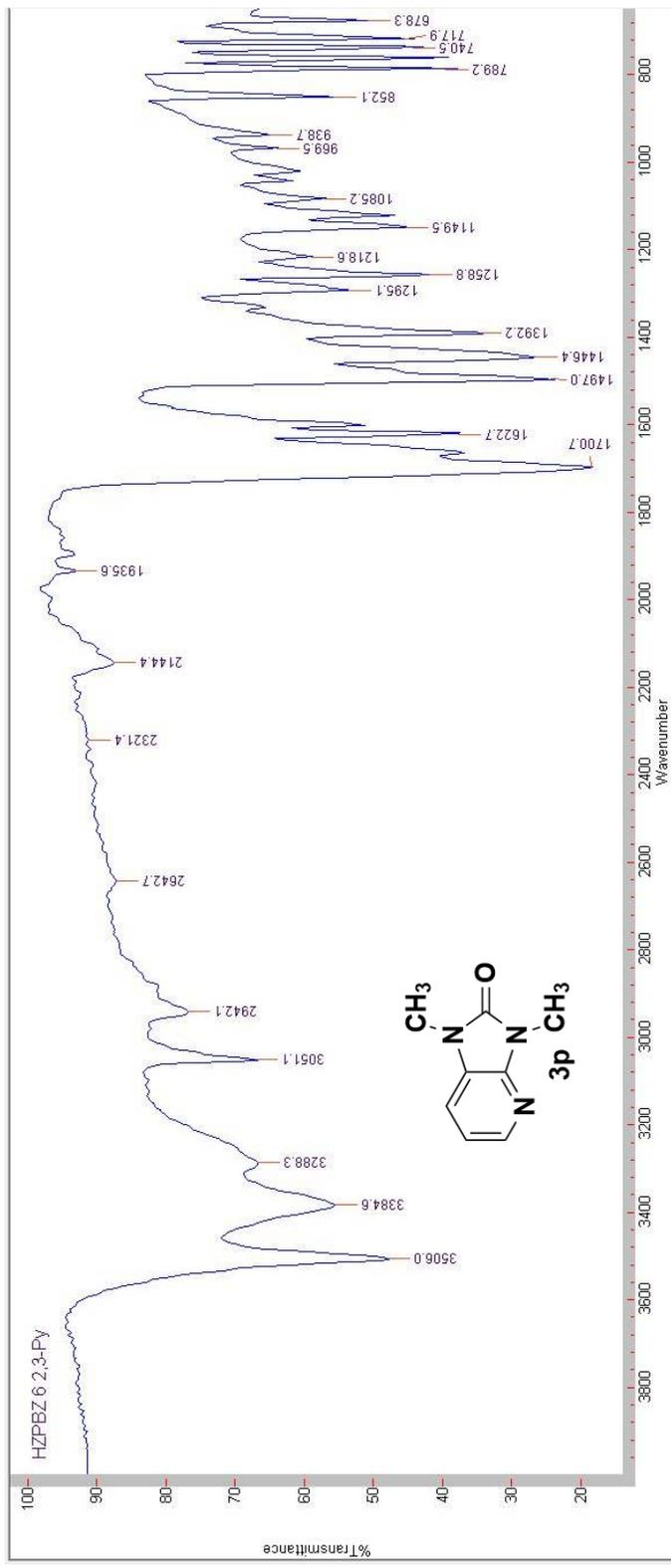
Data: 47 STE-5975 HZPBZ-18  
 Sample Name: Dr. Zuleita Holber / Operator: Carmen Garcia-Javier Perez/DART+  
 Description:  
 Ionization Mode: ESI+  
 History: Determine m/z [Peak Detect][Centroid,30,Area]; Correct Base[5.0%]; Correct Base[5.0%]; Average(MS[1] 0.6....

Charge number: 1  
 Element: <sup>12</sup>C:0 .. 37, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 3  
 Tolerance: 3.00 (mmu)  
 Unsaturation Number: 0.0 .. 30.0 (Fraction: Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
225.10268	1945429.93	225.10279	-0.11	-0.50	<sup>12</sup> C <sub>14</sub> <sup>1</sup> H <sub>13</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	9.5

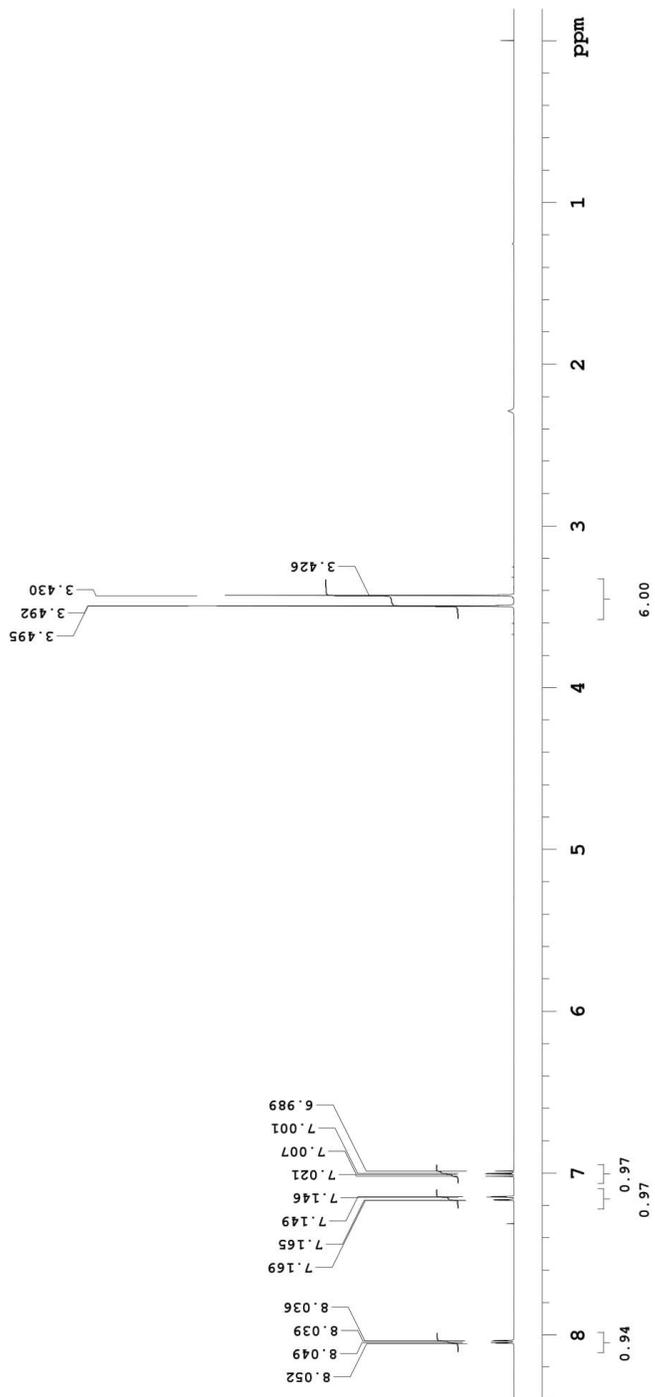
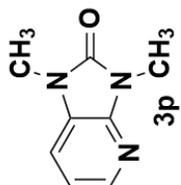
Anexo 75. Espectro DART de 3-fenil-1-metil-1, 3- dihidro- 2H-benzo[d]imidazolona (3o).



Anexo 76. Espectro infrarrojo de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridinona (3p).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 6

Sample Name:  
HZPBZ-6  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-6\_20140708\_01  
Ficfile: HZPBZ-6\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3

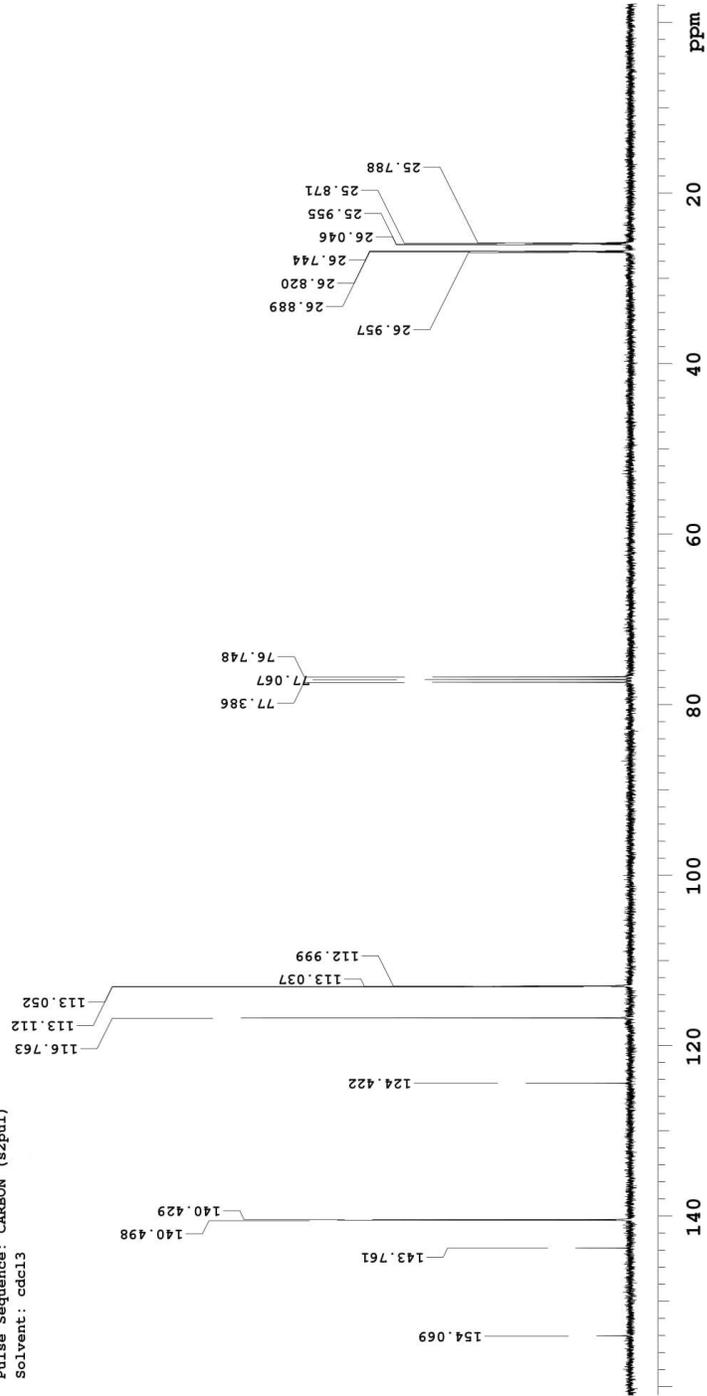
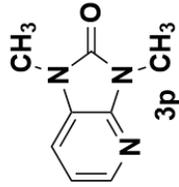


Anexo 77. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridinona (3p).

UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 6

Sample Name:  
HZPBZ-6  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-6\_20140708\_02  
FidFile: HZPBZ-6\_CARBON\_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pu1)  
Solvent: cdcl3

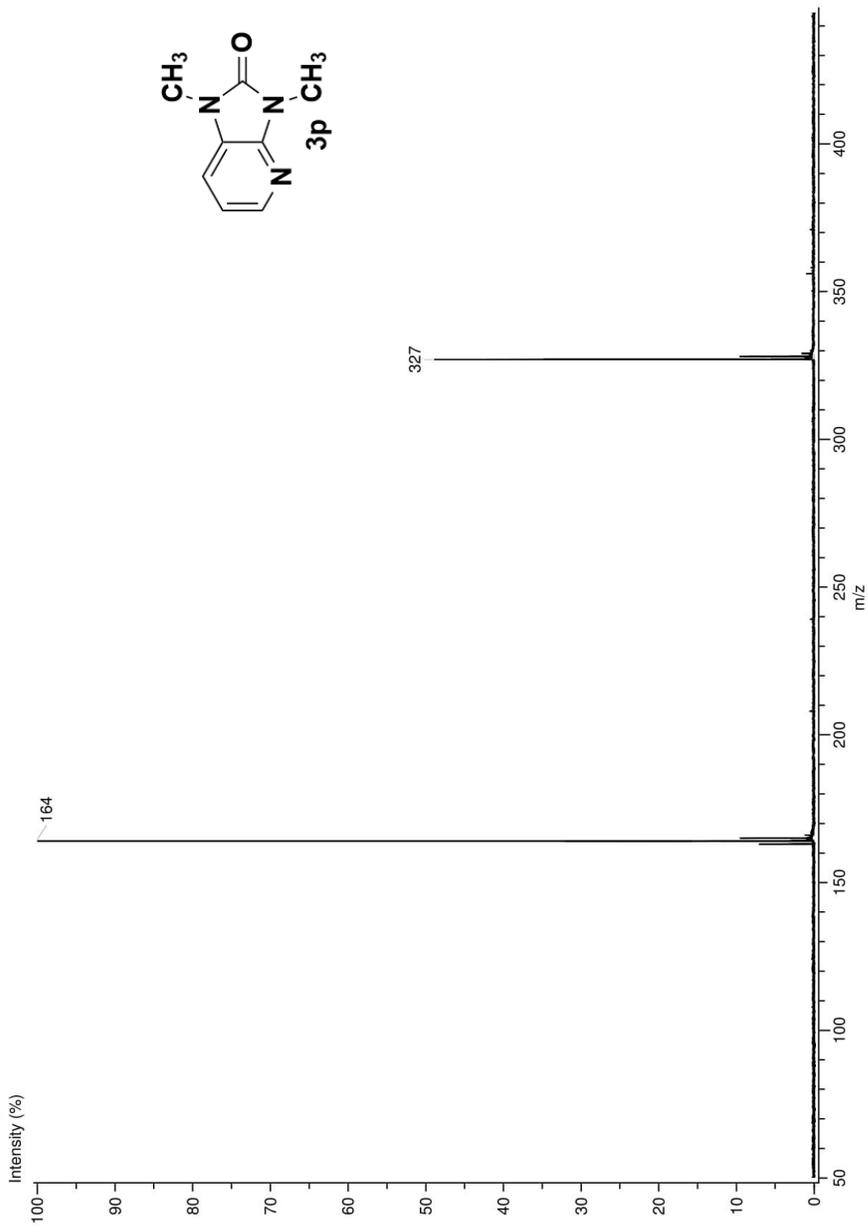


Anexo 78. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridinona (3p).

Experiment Date/Time: 9/24/2015 10:47:52 AM  
Creation Parameters: Average(MS[1]) Time:0.22\_0.23  
Dr Zuleta Holber Operador:Carmen Garcia/Javier Perez

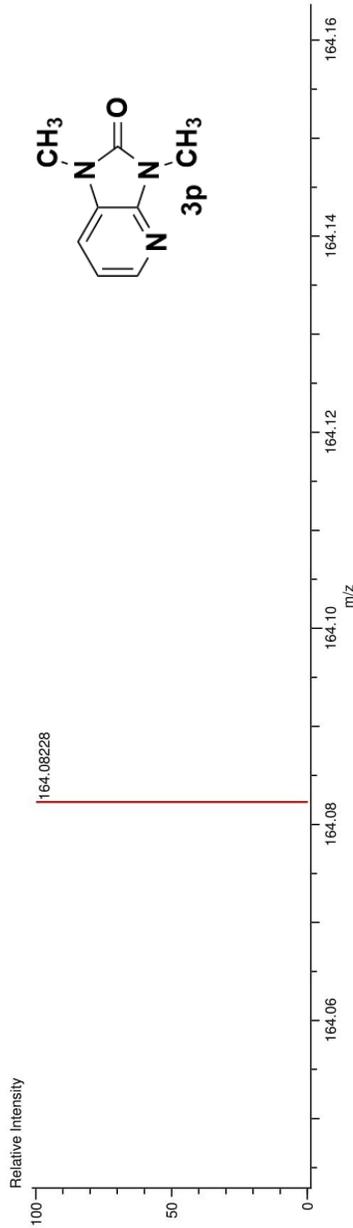
Acq. Data Name: 656 STE-5539 HZPBZ-6  
MS Tune Method Name: DART+

Instrument Configuration: JMS-T100LC



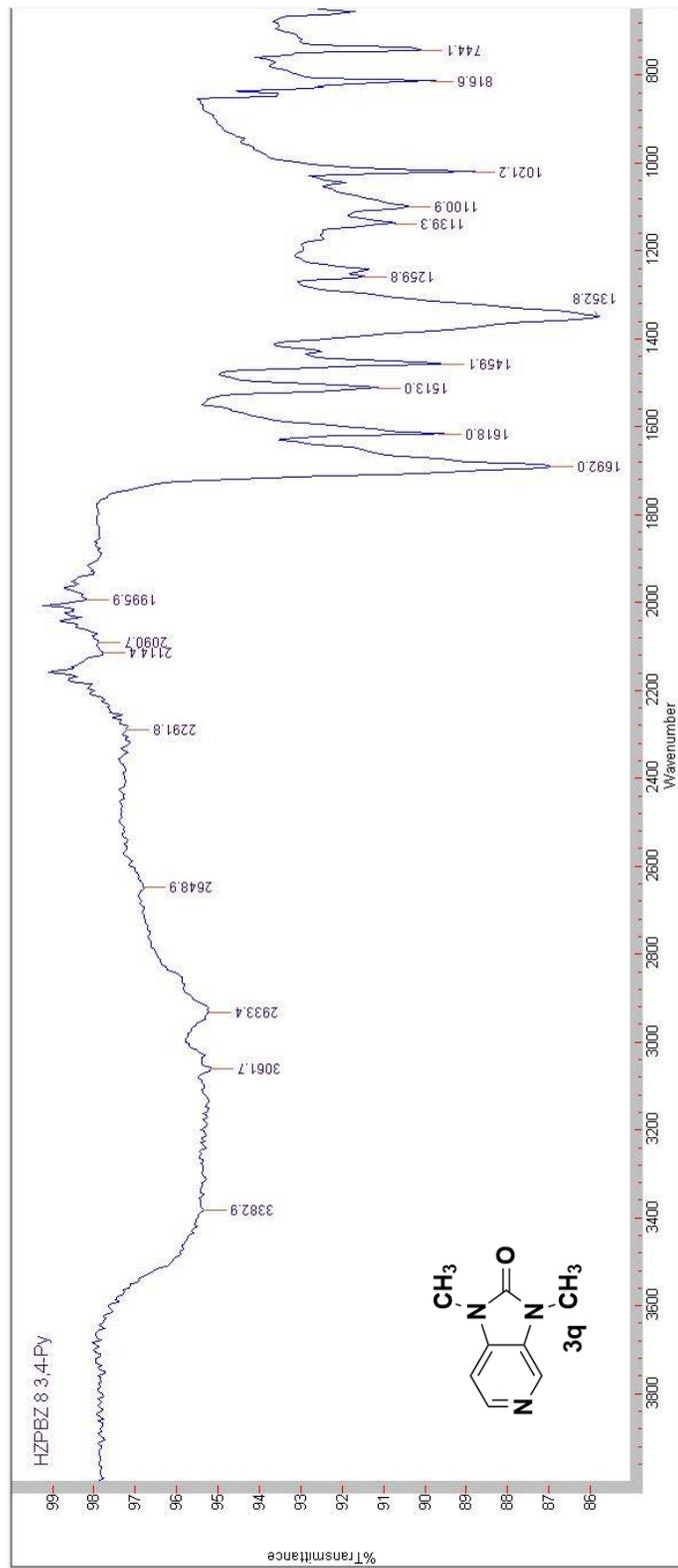
Anexo 79. Espectro de masas de alta resolución de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridinona (3p).

Data:656 STE-5539 HZPBZ-6  
 Sample Name:Dr Zuleta Holber Operator:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z|Peak Detect|Centroid,30,Area|Correct Base[5.0%]|Correct Base[5.0%]|Average(MS[1] 0..0)  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 1  
 Tolerance:3.00(mmu)  
 Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
164.08228	75846.54	164.08239	-0.10	-0.63	<sup>12</sup> C <sub>8</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>14</sup> N <sub>3</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	5.5

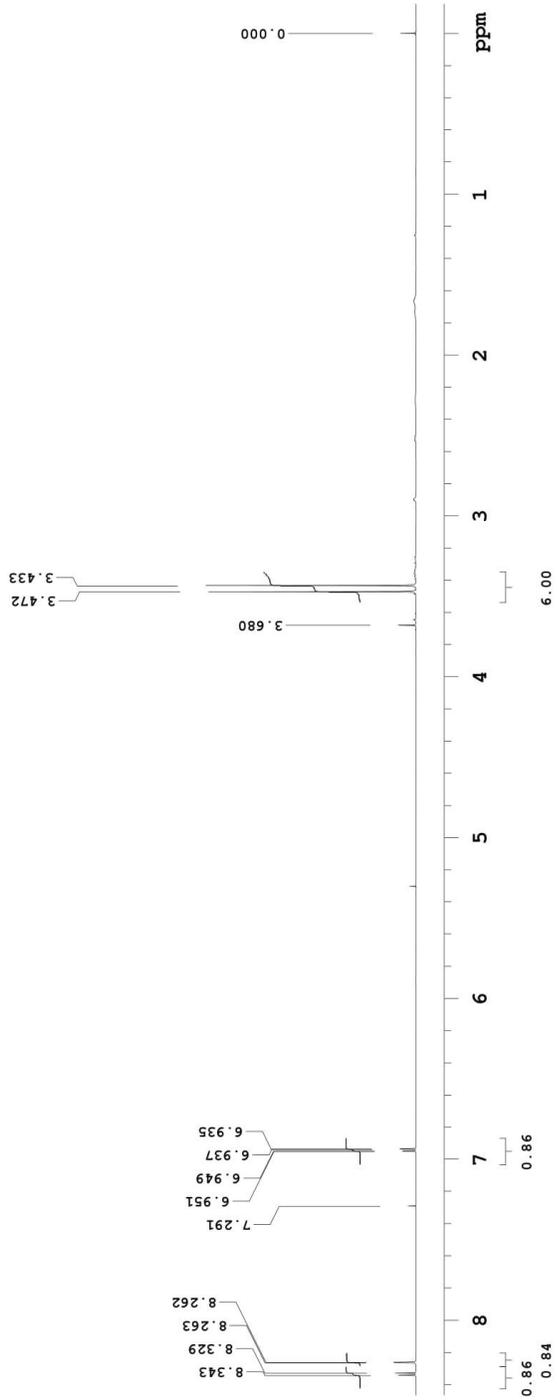
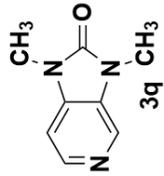
Anexo 80. Espectro DART de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridinona (**3p**).



Anexo 81. Espectro infrarrojo de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-imidazo[4,5- c]piridinona (3q).

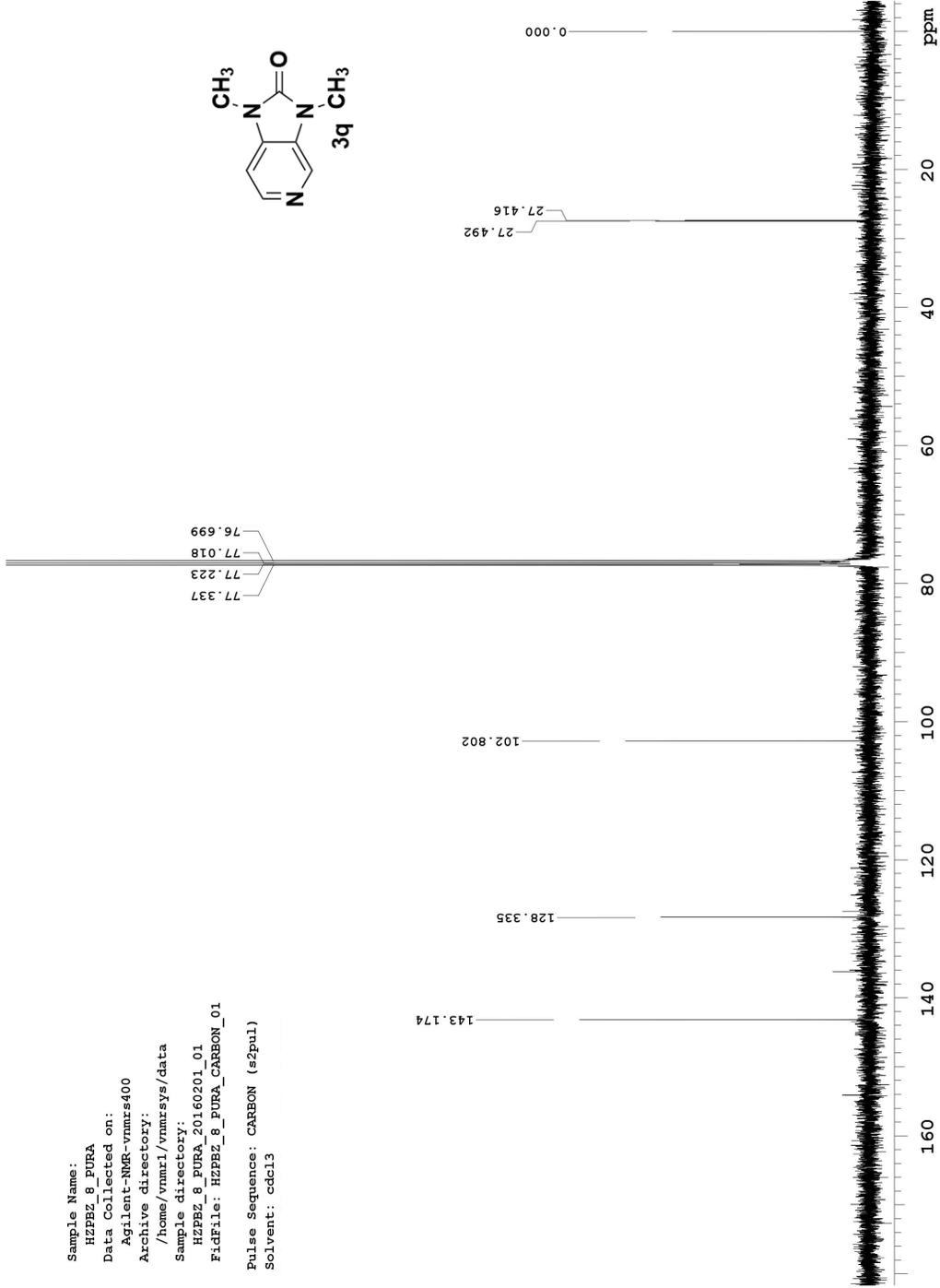
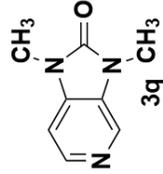
UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO  
DR. HOLBER ZULETA  
HZPBZ 8

Sample Name:  
HZPBZ-8  
Data Collected on:  
Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory:  
/home/holber/vnmrsys/data  
Sample directory:  
HZPBZ-8\_20140711\_01  
FicFile: HZPBZ-8\_PROTON\_01  
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3



Anexo 82. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridinona (3q).

Sample Name: HZPBZ\_8\_PURA  
Data Collected on: Agilent-NMR-vnmrs400  
Archive directory: /home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory: HZPBZ\_8\_PURA\_20160201\_01  
FidFile: HZPBZ\_8\_PURA\_CARBON\_01  
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3

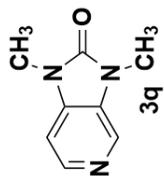
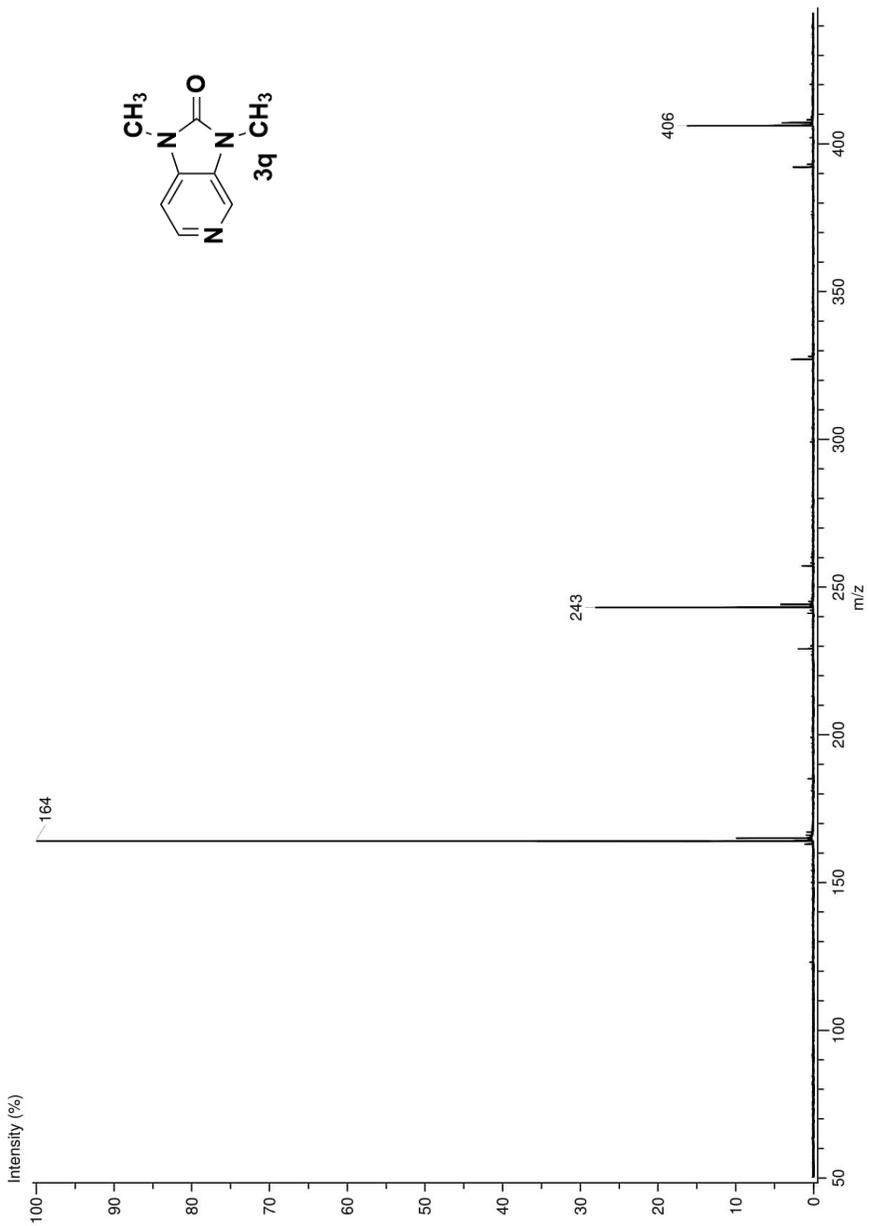


Anexo 83. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridinona (3q).

Experiment Date/Time: 9/24/2015 10:49:39 AM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.25, 0.26)  
Dr Zuleta Holber Operador: Carmen Garcia/Javier Perez

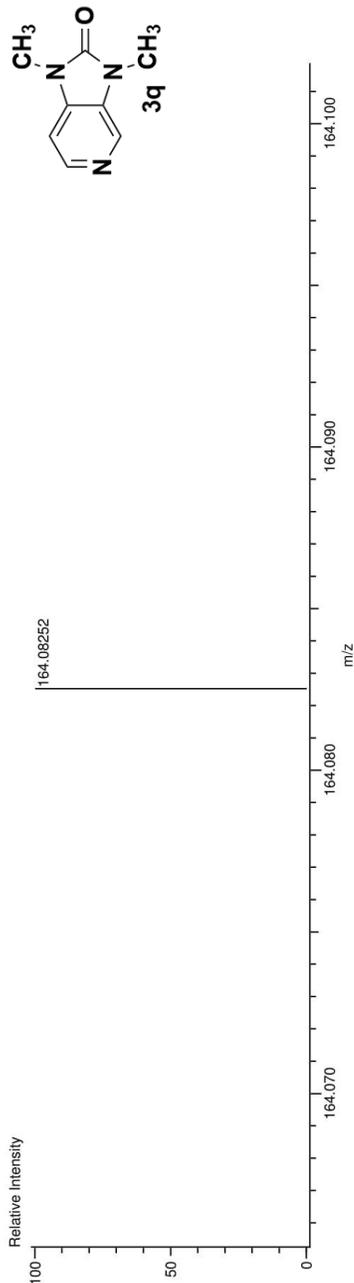
Acq. Data Name: 657 STE-5540 HZPBZ-8  
MS Tune Method Name: DART+

Instrument Configuration: JMS-T100LC



Anexo 84. Espectro de masas de alta resolución de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridinona (3q).

Data:657 STE-5540 HZPBZ-8  
 Sample Name:Dr Zuleita Holber Operador:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect][Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0..0)  
 Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 1  
 Tolerance:3.00(mmu)  
 Unsaturacion Number:0.0 .. 20.0 (Fracion:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturacion Number
164.08252	307461.00	164.08239	0.13	0.80	<sup>12</sup> C <sub>8</sub> <sup>1</sup> H <sub>10</sub> <sup>4</sup> N <sub>3</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	5.5

Anexo 85. Espectro DART de 1,3-dimetil-1, 3- dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridinona (3q).