



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Síntesis de 5(6)-fenilamino-2-aryl-1*H*-benzimidazoles mediante el empleo de diversas fuentes de energía y una combinación simultánea de infrarrojo y ultrasonido”

T E S I S

Que para obtener el título de

QUÍMICO

Presenta

p. Q. Carlos Aboytes Morales

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Coasesor: Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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



ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
Exámenes Profesionales Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo de: Tesis

“Síntesis de 5(6)-fenilamino-2-aryl-1H-benzimidazoles mediante el empleo de diversas fuentes de energía y una combinación simultánea de infrarrojo y ultrasonido.

Que presenta el pasante: Carlos Aboytes Morales.

Con número de cuenta: 305037033 para obtener el Título de: Licenciado en Química.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Abril de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
1er. SUPLENTE	Q. María del Pilar Castañeda Arriaga	
2do. SUPLENTE	Dra. María Olivia Noguez Córdova	

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

Agradecimientos

El presente trabajo lo dedico principalmente a D-os, por ser el inspirador y darme fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados, porque sin él nada es posible.

A mis padres les agradezco infinitamente por todo su apoyo porque esta es la culminación de un gran esfuerzo en conjunto, que con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer las adversidades porque D-os está conmigo siempre. Los amo

A Florecita por ser mi apoyo en momentos duros y participe de muchas alegrías, por ser mi ayuda idónea que, a través de sus consejos de su amor y paciencia me ayudó a concluir esta meta. Por inspírame a la superación, porque cuando sea grande quiero ser como tú, te admiro y te amo.

A mis hermanos Isaac y Elizabeth por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias. A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

A mis sobrinos Hanna y Emiliano aun en su corta edad me brindan alegrías y orgullo de ser su tío.

Anayatzin e Itzayana aunque su paso por nuestras vidas fue fugaz me enseñaron a dar el todo por el todo y aprovechar el tiempo que tenemos en este mundo. Kaleb por llegar a nuestras vidas e iluminarnos con tu alegría.

A Don Richard por toda su ayuda, consejos y verdadera amistad que D-os te bendiga en gran manera “Yevarejeja יהוה v'yishmereja [Que YAHWEH te bendiga y te guarde.] Yaer יהוה panav eleija vijunekka. [Que YAHWEH haga su rostro resplandecer sobre ti y te muestre su favor.] Yissa יהוה panav eleija v'yasem l'ja Shalom. [Que YAHWEH levante su rostro hacia ti y te dé Shalom.]' números 6: 24-26”

A mi asesor el Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, quien me tuvo más paciencia de la debida, espero haya rendido frutos la espera.

Se agradecen los apoyos financieros a la DGAPA-UNAM al proyecto PAPIIT IN218515 y a la FES Cuautitlán al proyecto PIAP1802, para la realización del presente trabajo.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 1	
1.0 GENERALIDADES.....	2
1.1 Química Verde.....	2
1.1.1 Fuentes de energía alternas.....	4
1.1.2 Espectro electromagnético.....	5
1.1.3 Microondas.....	5
1.1.4 Infrarrojo.....	7
1.1.5 Ultrasonido.....	9
CAPÍTULO 2	
2.0 ANTECEDENTES.....	13
2.1 Benzimidazoles.....	13
2.1.1 Usos de benzimidazoles.....	13
2.1.2 Obtención de benzimidazoles.....	14
2.1.2.1 Síntesis de benzimidazoles partiendo <i>o</i> -fenilendiamina.....	14
2.1.2.2 Por reacción de <i>o</i> -fenilendiamina con ácidos carboxílicos.....	14
2.1.2.3 Por reacción de <i>o</i> -fenilendiamina con ésteres.....	15
2.1.2.4 Por reacción de <i>o</i> -fenilendiamina con amidas.....	15
2.1.2.5 Por reacción de <i>o</i> -fenilendiamina con cloruros de acilo.....	15
2.1.2.6 Por reacción de <i>o</i> -fenilendiamina con lactonas.....	16
2.1.2.7 Por reacción de <i>o</i> -fenilendiamina con nitrilos.....	16
2.1.2.8 Por reacción de <i>o</i> -fenilendiamina con aldehídos.....	16
CAPÍTULO 3	
3.0 OBJETIVOS.....	18

3.1 Objetivo general.....	18
3.2 Objetivos particulares.....	18
CAPÍTULO 4	
4.0 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	19
4.1 Materiales y equipo.....	19
4.2 Procedimiento general.....	21
4.2.1 Nitración de la 3-fluoroacetanilida.....	21
4.2.2 Síntesis de la 5-fenilamino-2-nitrofenilacetamida.....	22
4.2.3 Síntesis de la 5-fenilamino-2-nitroanilina.....	22
4.2.4 Síntesis general de benzimidazoles.....	23
CAPÍTULO 5	
5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	24
5.1 Datos espectrométricos y espectrofotométricos.....	30
CAPÍTULO 6	
6.0 CONCLUSIONES.....	35
PROSPECTIVAS.....	35
REFERENCIAS.....	36
ANEXOS	40

LISTA DE ABREVIATURAS

(% a.r.) = Abundancia relativa en porcentaje

[Asig.] = Asignación

°C = Grados Celsius (temperatura)

CCF = Cromatografía en capa fina

CDCl_3 = Cloroformo deuterado

cm^{-1} = Número de onda o medida Kayser = $1/\lambda$ (inverso de la longitud de onda)

d = Señal doble

dd = Señal doble de dobles

DMSO = Sulfóxido de dimetilo

DMSO-d_6 = Sulfóxido de dimetilo hexadeuterado

EM = Espectrometría de masas

Hz = Hertz

IR = Infrarrojo

m = Señal múltiple

m/z = Relación masa-carga

MHz = Megahertz

mL = Mililitros

mmol = Milimol

MO = Microondas

ppm = Partes por millón

q = Señal cuádruple

RMN = Resonancia magnética nuclear

s = Señal simple

ss = Señal séxtuple

t = Señal triple

t.a. = Temperatura ambiente

US = Ultrasonido

INTRODUCCIÓN

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

Una de las mayores preocupaciones de la realización de los procesos químicos, está relacionada con cuestiones medioambientales, de tal forma que en los últimos años ha surgido un enfoque más ecológico dentro de la química.

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

Se sabe que a través de los años el estudio de los compuestos orgánicos ha sido de gran importancia por su gran utilidad como precursores para crear moléculas nuevas o de mayor complejidad con alguna actividad biológica u otras aplicaciones.

Por otro lado, los benzimidazoles son un grupo de compuestos heterocíclicos que está presente en la estructura de muchos fármacos disponibles comercialmente, que poseen actividades farmacológicas importantes, entre ellas como antibacterianos, antitumorales, anticonvulsivantes, antiinflamatorios, entre otras.

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

Los productos obtenidos de las reacciones se identificaron realizando pruebas físicas como punto de fusión, solubilidad, relación de frentes en cromatografía y también fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales: Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , Espectrometría de Masas (EM) y Espectrofotometría de Infrarrojo (IR).

1.0 GENERALIDADES

1.1 Química Verde

Con el paso del tiempo, la química ha cambiado la forma en la que vivimos con muchos aportes benéficos en una gran cantidad de sectores sociales, pero tal vez los mayores beneficios percibidos han sido de la industria farmacéutica con la evolución de analgésicos, antibióticos, etc. Sin embargo, surge una preocupación por las cuestiones medioambientales, ya que la industria química es considerada como una de las que mayor impacto contaminante tiene de aire, suelos y agua, por lo que ha emergido un nuevo enfoque dentro de la química en general y de la química orgánica en particular, denominada Química Verde.¹

La química verde se trata de una filosofía que consiste en el esfuerzo colectivo para reducir al mínimo, o de ser posible eliminar por completo la formación de residuos desde su inicio, mediante el uso de procesos “limpios”, evitando al máximo el desperdicio o uso indiscriminado de materias primas no renovables, así como el empleo de materiales peligrosos o contaminantes en la elaboración de productos y procesos químicos más “limpios”, que no atenten contra la salud o el ambiente.

Los principios fundamentales de la química verde se centran en la disminución o la eliminación del uso de productos químicos tóxicos y el reciclaje creativo de los desechos producidos por el avance tecnológico, de tal forma que se consiga un mínimo impacto negativo a los seres humanos, animales y plantas y a todo el medioambiente, sin sacrificar el avance científico y tecnológico.

Existen 12 principios bajo los cuales se rige la química verde que fueron difundidos en 1998 por los científicos Paul Anastas y John Warner, que se muestran de manera sintética en la figura 1 y se expresan simplíficamente a continuación.²



Figura 1. Los 12 principios de la Química Verde.

1.- Prevención. Es preferible evitar la producción de un residuo que tratarlo o limpiarlo una vez que se haya formado.

2.- Economía Atómica. Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo todos los sustratos en el producto final y todos los materiales durante un proceso, minimizando la formación de subproductos.

3.- Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida. Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el ser humano como para el medioambiente.

4.- Generar productos eficaces, pero no tóxicos. Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia y a la vez que reduzcan su toxicidad.

5.- Utilizar solventes y auxiliares más seguros. Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuos posible.

6.- Disminuir el consumo energético. Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.

7.- Utilizar materias primas renovables. La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

8.- Evitar la derivatización innecesaria. Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos) ya que dichos pasos requieren reactivos adicionales y pueden generar desechos.

9.- Potenciación de la catálisis. Se emplearán catalizadores lo más selectivos posible, reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.

10.- Generar productos biodegradables. Los productos químicos se diseñarán de tal manera que, al finalizar su función, no persistan en el medioambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

11.- Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real. Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir un seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

12.- Minimizar el potencial de accidentes químicos. Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

La emisión de contaminantes se puede disminuir de diversas formas, como el empleo de rutas que minimicen la generación de subproductos y a su vez la maximización del aprovechamiento de materias primas. Por otra parte, el empleo de catalizadores puede ayudar a reducir la generación de subproductos de desecho, pero además a reducir el consumo de energía de los procesos de producción.³

1.1.1 FUENTES DE ENERGÍA ALTERNAS

La mayoría de los procesos químicos utilizan fuentes de energía térmica, y para esto se emplea energía eléctrica, la cual es generada a partir de combustibles fósiles, lo que ocasiona una gran emisión de gases de efecto invernadero.

El objetivo principal de las energías alternas es disminuir los tiempos de reacción, lo que conlleva al mismo tiempo, disminuir las emisiones de gases de efecto invernadero.

Con base en lo descrito anteriormente, en el principio 6 de la química verde habla de disminuir el consumo energético, por lo cual, en la actualidad, numerosas investigaciones emplean rutinariamente

técnicas alternativas de activación de las reacciones, como energías de microondas, infrarrojo, ultrasonido, mecanoquímica, entre otras.

1.1.2 ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO

Las ondas electromagnéticas no requieren de ningún medio para propagarse, es decir, pueden transmitirse en el vacío. El espectro electromagnético está dividido en diferentes regiones cuyos límites son más o menos arbitrarios y dependen en buena medida de nuestra capacidad para detectar esas regiones del espectro, así como de la capacidad tecnológica de producir fuentes de radiación apropiadas y detectores o medidores sensibles a esas respectivas regiones. A continuación, se muestran los intervalos aproximados de frecuencia, longitudes de onda y energías promedio (Tabla 1).⁴

Tabla 1. Rangos de las regiones del espectro electromagnético.			
Región	Frecuencia (Hz)	Longitud de onda (nm)	Energía fotón (eV)
Rayos gamma	$10^{19} - 10^{22}$	$10^{-11} - 10^{-14}$	10^{10}
Rayos-X	$10^{17} - 10^{20}$	$10^{-8} - 10^{-11}$	10^5
Ultravioleta	$10^{15} - 10^{17}$	$10^{-6} - 10^{-8}$	10^3
Visible	$10^{14} - 10^{15}$	$4 \times 10^{-6} - 7 \times 10^{-6}$	1
Infrarrojo	$10^{11} - 10^{14}$	$10^{-3} - 10^{-5}$	10^{-3}
Microondas	$10^9 - 10^{11}$	$10^{-1} - 10^{-3}$	10^{-5}
Ondas de radio	$10^3 - 10^9$	$10^5 - 10^{-1}$	10^{-10}

1.1.3 MICROONDAS

Mientras que, en un proceso convencional, el calentamiento es dirigido a través de la mantilla, o una sustancia (aceite, agua o arena), según sea el caso, la energía proporcionada pasa primeramente a través de las paredes del recipiente para finalmente llegar al disolvente y los reactivos. En el caso de la irradiación con microondas, el acoplamiento con las moléculas se lleva a cabo directamente en el interior del medio de reacción, Figura 2, a través de la rotación de las moléculas sobre su propio eje, alineándose con el campo eléctrico de la energía electromagnética. Estas rotaciones y alineamientos, se calcula suceden 4.9×10^9 veces por segundo, de acuerdo a la energía empleada en los hornos de microondas caseros (multimodales) y químicos (monomodales), lo que origina que las moléculas fricciones entre sí, produciendo calor en las reacciones. Dado que el proceso no es dependiente de la conductividad térmica

del recipiente del material, el resultado es un sobrecalentamiento localizado de forma instantánea.⁵ Algo similar es lo que ocurre cuando se emplea la radiación del infrarrojo ya que ésta penetra hacia el seno de la reacción.

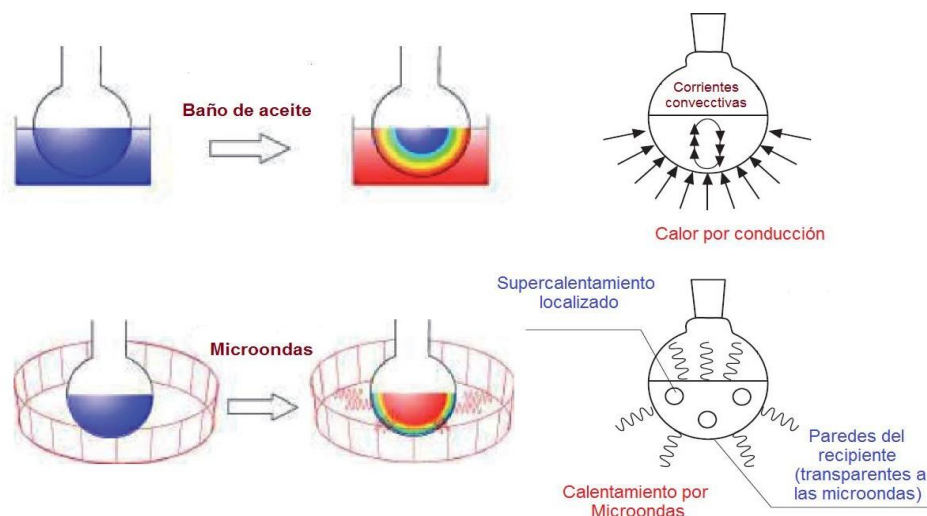
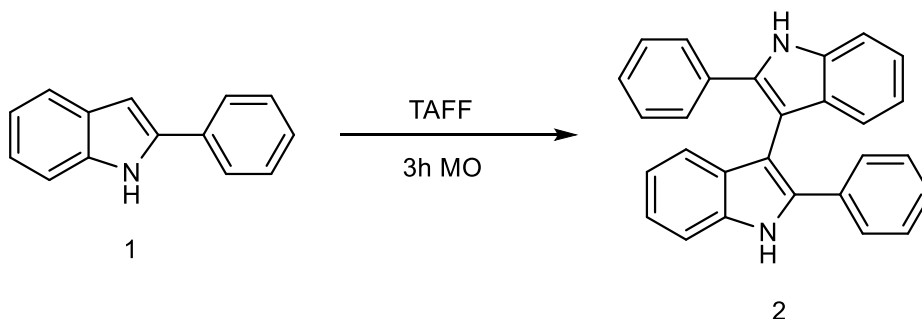


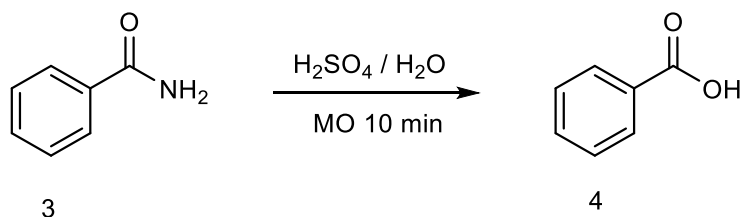
Figura 2. Mecanismo de calentamiento de una sustancia convencional y microondas.⁵

En el Esquema 1 se observa una reacción que consistió en la dimerización de 2-fenilindol, empleando arcilla bentonítica como medio de reacción y energía de microondas como fuente de activación, la cual se llevó a cabo en un periodo de tres horas obteniendo un rendimiento del 31%. Esta misma reacción se realizó de forma convencional con agitación, en un periodo de seis horas con un rendimiento del 13%.⁶



Esquema 1. Dimerización de 2-fenilindol.

En el Esquema 2 se presenta una reacción que corresponde a la hidrólisis de la benzamida, en ella se emplea como fuente de activación el microondas durante un tiempo de diez minutos logrando obtener un 99% de rendimiento, mientras que empleando energía convencional la reacción se lleva a cabo en una hora obteniendo un rendimiento del 90%.⁷



Esquema 2. Hidrólisis de benzamida.

1.1.4 INFRARROJO

El infrarrojo (IR) tiene asociada una menor energía comparada con la luz visible.⁸ Este tipo de radiación no contribuye a la ruptura de enlaces. El IR se extiende desde 700 nm a 1 mm. La zona de IR del espectro electromagnético no se puede ver, pero si se puede detectar. El IR se subdivide en tres regiones:

- a) IR cercano (NIR) 760nm-2000 nm
- b) IR medio (MWIR) 2000-4000 nm
- c) IR lejano (LWIR) 4000-10,000 nm¹⁰

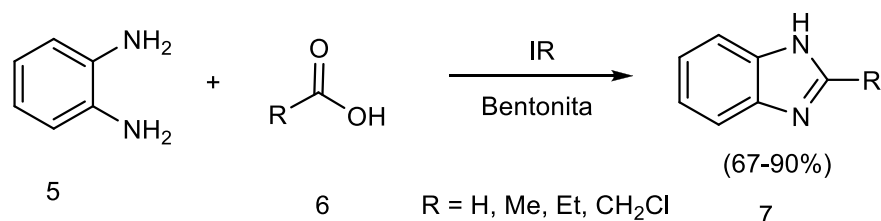
Este tipo de radiación es capaz de generar diversos tipos de movimientos (rotación y vibración) internos en moléculas orgánicas; la mayoría de la materia en los diferentes estados físicos, tiene la capacidad de interactuar con la radiación infrarroja, esto debido a la excitación vibracional de sus electrones constituyentes. Al absorber la radiación, el contenido energético de la sustancia aumenta y éste es disipado en forma de calor provocando que la sustancia adquiera una mayor temperatura.⁹

La interacción de la radiación infrarroja con los estados vibracionales de una molécula solo es posible si el vector eléctrico de la radiación incidente oscila con la misma frecuencia que el momento dipolar molecular. Una vibración infrarroja es activa únicamente si el momento dipolar puede ser modulado por la vibración normal.⁸

Los grados de libertad de una molécula especifican el número máximo de vibraciones para ella. Una vibración fundamental, también llamada de primer orden, corresponde a un cambio desde su estado basal al primer nivel de energía. Una vibración de primer orden produce la absorción de energía más fuerte, pero esto solo ocurre con aquellos compuestos que son activos en el IR.¹⁰, es decir, con moléculas con un momento dipolo en ellas.

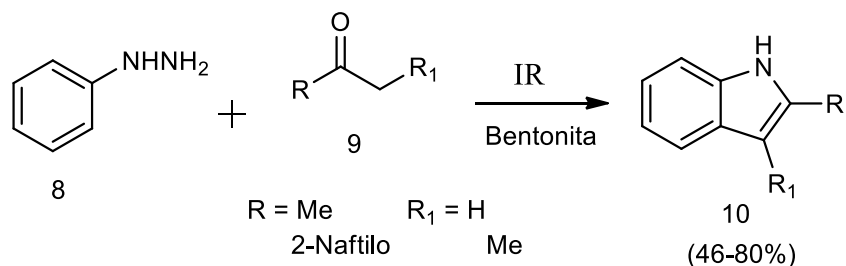
Dado el calentamiento producido por la absorción de energía de IR, es posible llevar a cabo reacciones orgánicas empleando la energía de infrarrojo como fuente de activación.

A continuación, se muestran algunos ejemplos donde se ha empleado este tipo de energía alterna en reacciones químicas.



Esquema 3. Obtención de benzimidazoles.

En el Esquema 3 se muestra un ejemplo de síntesis de benzimidazoles. Este es un método verde en el cual se utiliza una arcilla natural como catalizador, soporte y medio de reacción (sin uso de disolvente en la mezcla de reacción), empleando irradiación de IR-medio como fuente de activación y con buenos rendimientos.^{.11}

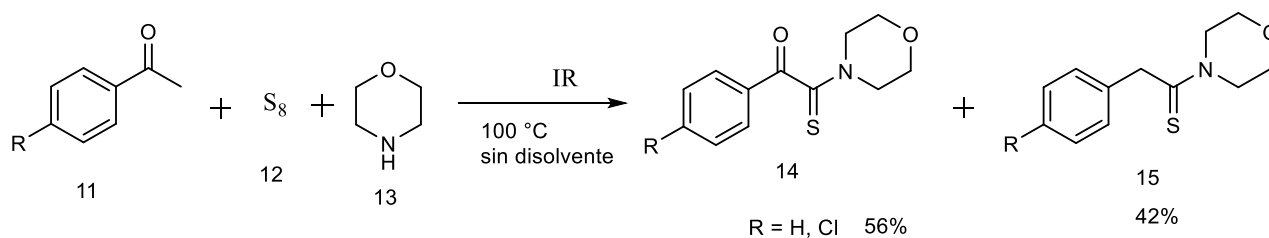


Esquema 4. Síntesis de índoles.

En el Esquema 4 se ejemplifica la obtención de índoles como una modificación al clásico método de Fisher. En esta reacción se utiliza el infrarrojo-medio como fuente de activación y bentonita como catalizador de Lewis, soporte y medio de reacción, obteniéndose moderados a buenos rendimientos.

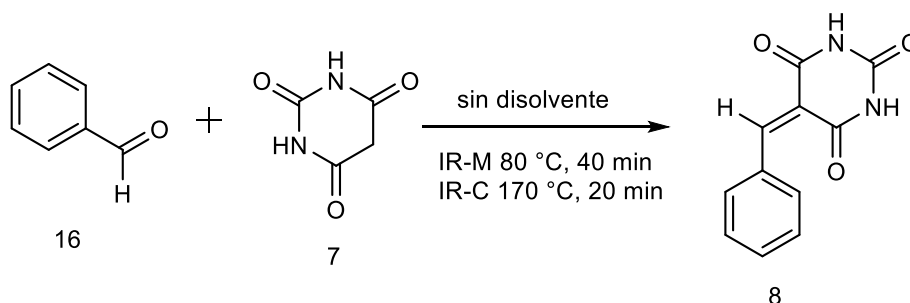
También, para la síntesis de α -cetotioamidas y tioamidas, se ha aplicado la irradiación de IR-medio como fuente de activación. En esta metodología del Esquema 5 se emplea un tubo de ensaye con tapa como recipiente de reacción y no se utilizan disolventes, produciéndose la reacción en masa. Los rendimientos

que se obtienen bajo estas condiciones son moderados y mejores con los reportados para las α -cetotioamidas.¹²



Esquema 5. Síntesis de α -cetotioamidas y tioamidas

En el Esquema 6 se muestra un ejemplo de una condensación de Knoevenagel entre el ácido barbitúrico y el benzaldehído. La reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente utilizando bentonita como soporte y energía de IR como fuente de activación.¹³ Esta reacción se llevó a cabo usando tanto energía de Infrarrojo-medio (IR-M) como energía de Infrarrojo-cercano (IR-C), encontrando que el empleo del IR-C disminuye considerablemente el tiempo de reacción, ya que se alcanzan mayores temperaturas en menor tiempo. Este shock térmico permite una transferencia de energía más eficiente y rápida, lo cual evita en general la formación de productos secundarios.



Esquema 6. Comparación de reacciones de acuerdo al tipo de radiación de IR.

1.1.5 ULTRASONIDO

La radiación de ultrasonido es generada por una corriente eléctrica que es transformada a energía de sonido por medio de diferentes tipos de transductores. Es una forma de energía mecánica y no electromagnética, es decir, necesita de un medio para su propagación y son ondas sonoras de alta energía que no son captadas por el oído humano.

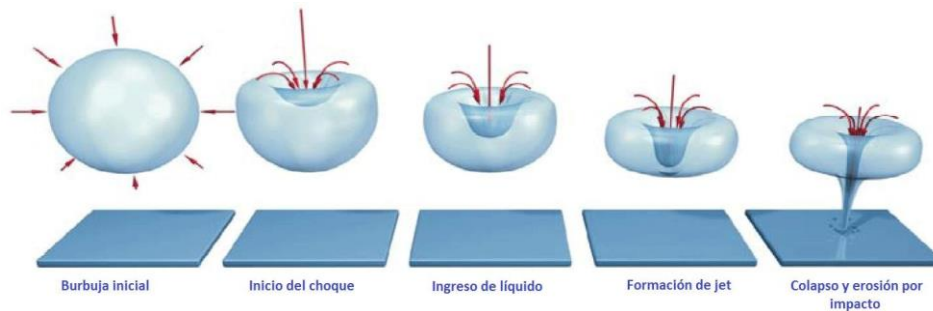
De acuerdo a los intervalos de frecuencia de sonido utilizados, el ultrasonido se divide básicamente en:

- 1) Ultrasonido de diagnóstico o de alta frecuencia (2-10 MHz)

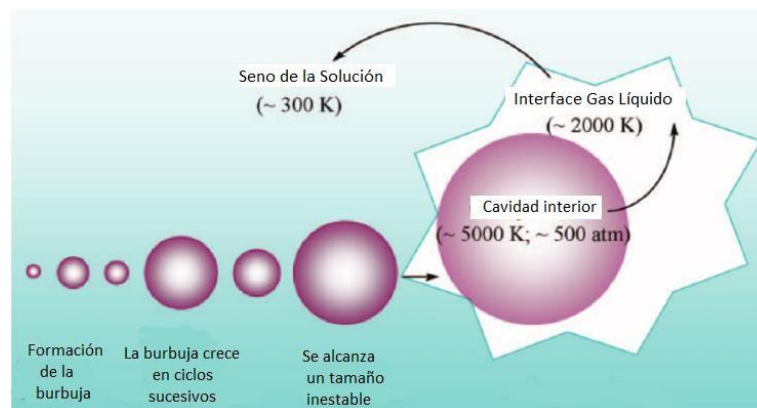
2) Ultrasonido de poder o de baja frecuencia (20-100 kHz)

El ultrasonido de baja frecuencia provoca el fenómeno de cavitación, este fenómeno puede alterar las propiedades tanto físicas como químicas de la materia.¹⁴

En este fenómeno las ondas ultrasónicas se propagan a través de compresiones alternas y rarefacciones (expansiones) constantes de la onda sonora, en donde las moléculas de un líquido se separan, generando burbujas que, con tiempos de 10^{-6} segundos, posteriormente implotan (ciclo de compresión). Estas implosiones rápidas y violentas generan temperaturas locales de aproximadamente 5000 K, presiones de alrededor de 500 atm, calefacción y refrigeración. Las tasas pueden superar los 10.000 millones °C por segundo. Tales puntos calientes localizados se pueden considerar como micro-reactores, ya que las condiciones producidas llegan a transformar sistemas químicos. Además de la generación de tales puntos calientes, también puede haber efectos producidos como resultado del colapso violento.¹⁵ En las figuras 3A y 3B se simula el fenómeno de cavitación.



3A

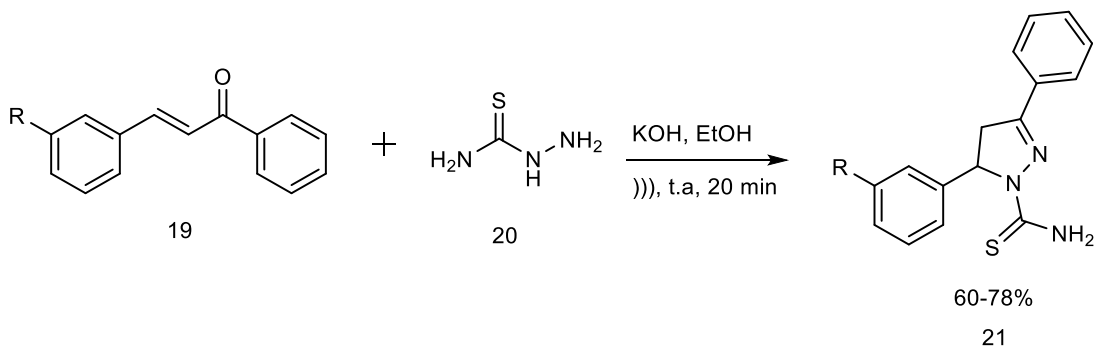


3B

Figuras 3A y 3B. Fenómeno de cavitación.

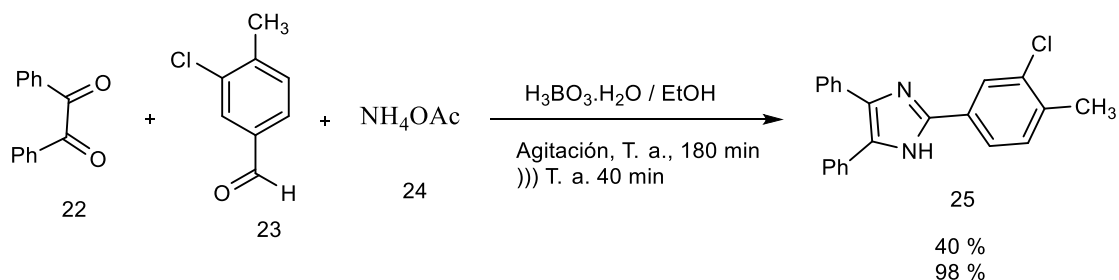
En este contexto, el uso del ultrasonido para acelerar las reacciones ha demostrado ser una herramienta importante para alcanzar los objetivos de la química verde, en cuanto a minimizar los requerimientos energéticos.

A continuación, se muestran algunos ejemplos en los que se ha empleado el ultrasonido como fuente de activación de reacciones químicas.



Esquema 7. Síntesis de un derivado de pirazol.

En el Esquema 7 se muestra la síntesis de 1-tiocarbamoil-3,5-diaril-4,5- dihidropirazoles, a partir de una chalcona y de una tiosemicarbazida, empleando ultrasonido como fuente de activación; en dicho proceso la reacción se lleva a cabo en tan solo 20 minutos y se obtiene el producto con una simple filtración de la mezcla.¹⁵ Los rendimientos y la pureza del producto son altos.



Esquema 8. Síntesis de un derivado de imidazol.

En el Esquema 8 se muestran dos rutas de preparación de 2,4,5-triarilimidazoles, para lo que se empleó H_3BO_3 al 5% como catalizador, en medio acuoso y a temperatura ambiente o con energía de ultrasonido como fuente de activación. Al comparar los resultados en ausencia y presencia de ultrasonido, se encuentra que el uso de éste reduce los tiempos de reacción de 180 min a 40 min, incrementando notablemente el rendimiento de la reacción de 40 al 98%. Este procedimiento se utilizó para producir una

serie de 2,4,5-triarilimidazoles con rendimientos excelentes (92-98%) en tiempos cortos de reacción (30-70 min) ¹⁶

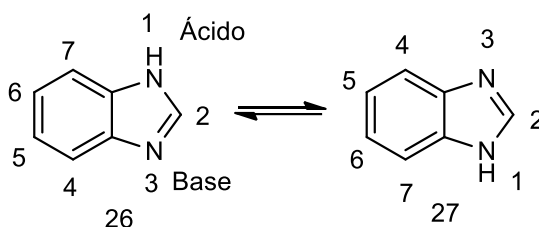
CAPÍTULO 2

2.0 ANTECEDENTES

2.1 BENZIMIDAZOLES

Debido a su síntesis relativamente fácil y que son precursores de distintas moléculas bioactivas, los benzimidazoles son un grupo que es digno de estudio debido a la basta actividad biológica que presentan.¹⁷

Los benzimidazoles son sistemas bicíclicos, formados por la fusión entre benceno y un imidazol en la cara “d” de éste, dando como resultado una especie altamente conjugada con propiedades ácido-base, que presenta tautomerismo¹⁸ y que se numera según se muestra en el Esquema 9.



Esquema 9. Tautomería, propiedades ácido-base y numeración del núcleo de benzimidazol.

2.1.1 USOS DE BENZIMIDAZOLES

En tiempos recientes también se han estudiado algunas propiedades que pueden ser aplicadas a la ciencia de los materiales, sobre todo la de transporte de electrones.⁹ Algunas de sus aplicaciones respecto a su actividad biológica son:

- Anticonvulsivos
- Ansiolíticos
- Antiinflamatorios
- Analgésicos
- Hipnóticos
- Antidepresivos
- Antihistamínicos
- Antiulcerantes
- Antipiréticos
- Antiparasitarios

2.1.2 OBTENCIÓN DE BENZIMIDAZOLES

Se han reportado distintas y variadas formas para preparar benzimidazoles, éstas en general se clasifican según los sustratos de partida:

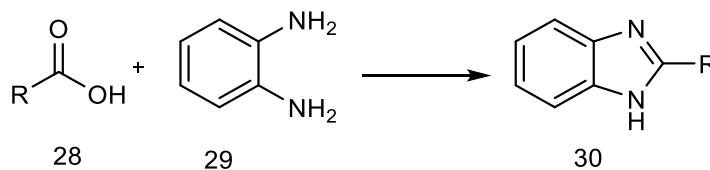
- A partir de *o*-fenilendiamina
- A partir de monoacil- y diacil-*o*-fenilendiamina
- Por reducción de *o*-fenilendiamina acilada
- A partir de compuestos *o*-azoamino
- A partir de bases de Schiff
- Benzimidazoles derivados de azúcares
- A partir de "pseudobases"
- A partir de otros benzimidazoles

A continuación, se presentan algunos métodos para la obtención de algunos benzimidazoles sustituidos, todos ellos tienen una *o*-arildiamina como sustrato en común.

2.1.2.1 SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES PARTIENDO *o*-FENILENDIAMINA

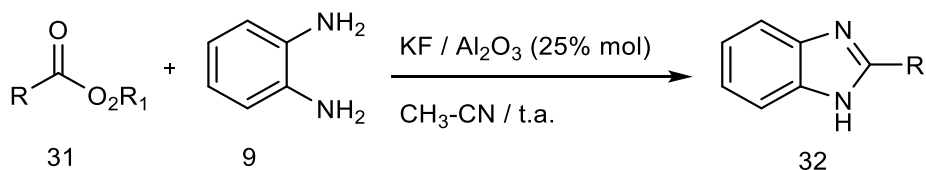
2.1.2.2 POR REACCIÓN DE *o*-FENILENDIAMINA CON ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Es una de las principales formas para obtener benzimidazoles, consiste en la condensación de *o*-fenilendiamina con un ácido carboxílico, puestos a reflujo por no menos de 2 horas.¹⁹ Benzimidazoles más complejos pueden obtenerse con *o*-arildiaminas sustituidas o modificando el ácido carboxílico por uno de cadena distinta. Cuando la reacción se lleva a cabo con ácidos dicarboxílicos el producto dependerá de los equivalentes del ácido que se hagan reaccionar con la *o*-fenilendiamina. Si se hace reaccionar un equivalente del ácido con dos equivalentes de *o*-fenilendiamina el producto será principalmente un bisbenzimidazol.²⁰



Esquema 10. Obtención de benzimidazoles por reacción de *o*-fenilendiamina con ácidos carboxílicos.

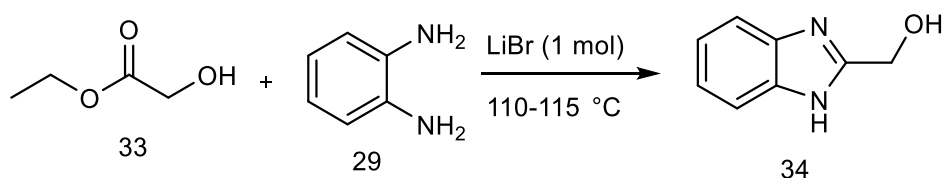
Se ha realizado la síntesis de benzimidazoles utilizando para la condensación, anhídridos de ácidos, y un catalizador heterogéneo (KF/Al₂O₃) a temperatura ambiente y con acetonitrilo como disolvente.²¹



Esquema 11. Obtención de benzimidazoles por reacción de o-fenilendiamina con anhídrido de ácido.

2.1.2.3 POR REACCIÓN DE o-FENILENDIAMINA CON ÉSTERES

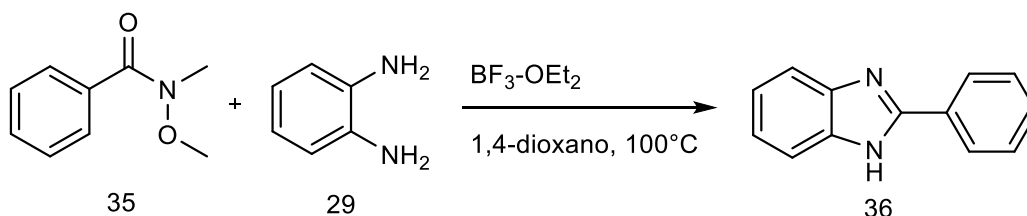
Pueden obtenerse benzimidazoles también por condensación de o-arildiaminas sustituidas y ésteres, el tiempo de reacción es considerable y se requiere de un catalizador,²² o al calentar a una temperatura de 110-115°C una mezcla de la arildiamina y el éster correspondiente con bromuro de litio.²³



Esquema 12. Obtención de benzimidazoles por reacción de o-fenilendiaminas con ésteres.

2.1.2.4 POR REACCIÓN DE O-FENILENDIAMINA CON AMIDAS

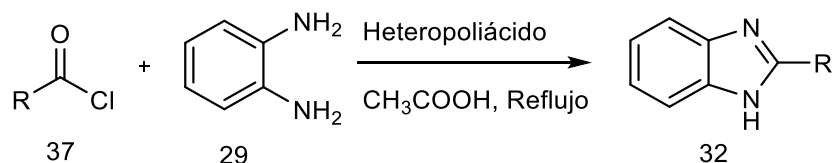
Un método reciente demuestra que también pueden obtenerse benzimidazoles cuando se hacen reaccionar o-fenilendiamina con una amida de Weinreb,²⁴ usando 1,4-dioxano como disolvente cuando se utiliza un ácido de Lewis como catalizador.



Esquema 13. Obtención de benzimidazoles por reacción de o-fenilendiamina con amida

2.1.2.5 POR REACCIÓN DE O-FENILENDIAMINA CON CLORUROS DE ACÍLO

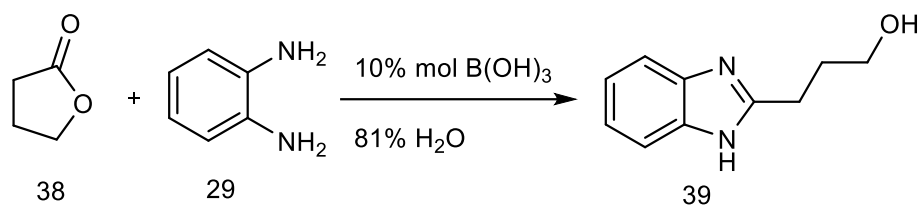
Majid M. Heravi y su grupo los han obtenido a partir de cloruros de acilo usando como catalizadores varios tipos de heteropoliácidos, la mezcla de reacción se pone a reflujo en ácido acético por no menos de 4 horas.²⁵



Esquema 14. Obtención de benzimidazoles por reacción de *o*-fenilendiaminas con cloruros de acilo

2.1.2.6 POR REACCIÓN DE O-FENILENDIAMINA CON LACTONAS

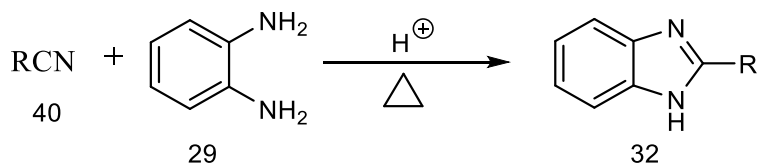
La reacción entre *o*-fenilendiamina y γ -butirolactona da como resultado benzimidazoles que tienen la ventaja de contar con un grupo -OH al final de una cadena carbonada,²⁶ por lo que estos benzimidazoles pueden servir de materias primas para producto más complejos.



Esquema 15. Obtención de benzimidazoles por reacción de *o*-fenilendiaminas con lactonas.

2.1.2.7 POR REACCIÓN DE O-FENILENDIAMINA CON NITRILOS

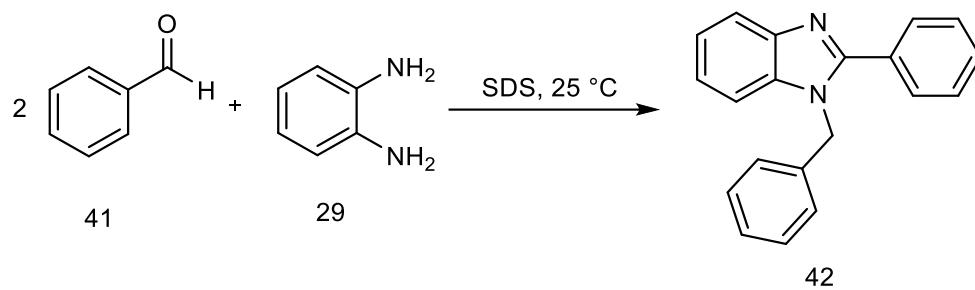
Hölljes y Wagner describieron en 1943 la síntesis de benzimidazoles partiendo de *o*-fenilendiamina y diversos nitrilos, los tiempos de reacción son de 24 horas en reflujo.²⁷



Esquema 16. Obtención de benzimidazoles.

2.1.2.8 POR REACCIÓN DE O-FENILENDIAMINA CON ALDEHÍDOS

Este método es el más usado para la síntesis de benzimidazoles. La reacción se lleva a cabo incluso si son aldehídos aromáticos.²⁸



Esquema 17. Obtención de benzimidazoles por reacción de o-fenilendiaminas con aldehídos.

CAPÍTULO 3

3.0 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS OBJETIVO GENERAL:

Obtener diez derivados del 5(6)-fenilamino-2-arilbenzimidazol empleando diferentes fuentes alternas de energía: microondas, infrarrojo, ultrasonido, combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido y energía térmica, dentro del contexto de la Química Verde y comparar los resultados obtenidos por las diversas energías empleadas para ver la eficiencia de las mismas en la formación de estos heterociclos.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES:

Sintetizar derivados del 5(6)-fenilamino-2-arilbenzimidazol en el contexto de la Química Verde.

Purificar y caracterizar mediante técnicas espectroscópicas convencionales (RMN ^1H y ^{13}C , EM, IR) los precursores obtenidos.

Sintetizar derivados del 5(6)-fenilamino-2-arilbenzimidazol a partir de cada una de las fuentes de energía mencionadas como fuente de activación.

Purificar y caracterizar mediante técnicas convencionales el producto principal de reacción en cada condición utilizada.

Comparar los resultados generados mediante estas estrategias sintéticas.

CAPÍTULO 4

4.0 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

4.1 MATERIALES Y EQUIPO

Para la formación de los benzimidazoles los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación, formaldehído, benzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído, 4-dimetilaminobenzaldehído, 2-nitrobenzaldehído, 3-nitrobenzaldehído, 4-nitrobenzaldehído, metabisulfito de sodio, hidrosulfito de sodio (ditionito de sodio), 4-fenilamino-1,2-fenilendiamina *o*-fenilendiamina, etanol y los derivados de 5-fenilamino-2-nitroacetanilidas y 5-fenilamino-2-nitroanilinas sintetizadas previamente.

Para energía de infrarrojo se usó una lámpara OSRAM de 250W, filamento de titanio. El equipo de Ultrasonido fue Cole-Parmer Inst. CPX500 de 20 KHz. El horno químico de microondas fue ESEVE-MIC-1 de 762W y 60Hz de frecuencia. Para puntos de fusión se utilizó un aparato de FISHER-JOHNS y no están corregidos. Los espectros en el infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro de FTIR / FIR Spectrum 400 de Perkin-Elmer, utilizando la técnica de reflectancia totalmente atenuada (ATR). Las unidades se reportan en cm^{-1} . Los espectros de masas de baja y alta resolución fueron determinados en un espectrómetro JEOL JMS-AccuTOF T100CC, mediante la técnica de Análisis Directo en Tiempo Real (DART, por sus siglas en inglés), los valores se expresan en relaciones de masa/carga (m/z). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN ^1H) se realizaron en un equipo VARIAN VXR-300s (300 MHz) y un equipo Mercury-300BB. Los desplazamientos químicos están dados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). Se utilizaron como disolventes cloroformo deuterado (CDCl_3) y sulfóxido de dimetilo hexadeuterado ($\text{DMSO}-d_6$). La combinación de IR/US se realizó mediante los equipos mencionados para energías de ultrasonido e infrarrojo para que actúen de manera simultánea. Es importante hacer notar que el equipo empleado para este fin no es comercial, Figura 6.1.

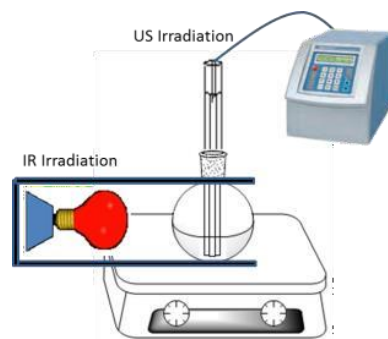
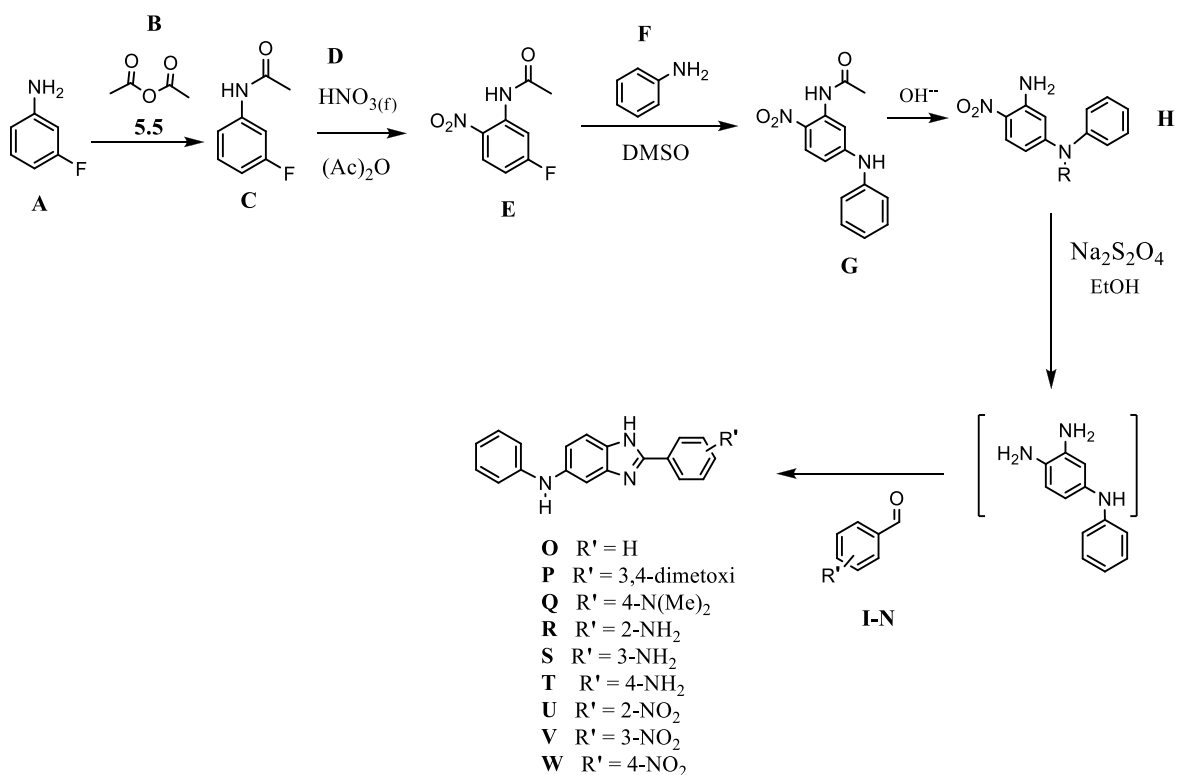


Figura 6.1. Montaje del equipo para la combinación de energías IR-US.

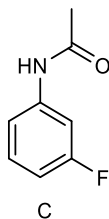
ESQUEMA GENERAL DE REACCIÓN



Esquema 18. Ruta general de reacción para la síntesis de 2-aryl 5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol.

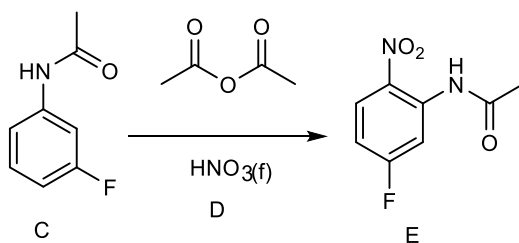
4.2 PROCEDIMIENTO GENERAL:

ACETILACIÓN DE LA 3-FLUOROANILINA



En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 12.21 mL (0.110 mol) de la 3-fluoroanilina (**A**), se le agregaron 16.32 mL (0.160 mol) de anhídrido acético (**B**). Posteriormente se agito a temperatura ambiente, durante 4 horas. Se tomaron 2 mL de la mezcla de reacción y se vertió sobre hielo-agua, el precipitado formado se separó por filtración al vacío y se procedió a su caracterización. Punto de fusión 82-84 °C.

4.2.1 NITRACIÓN DE LA 3-FLUOROACETANILIDA

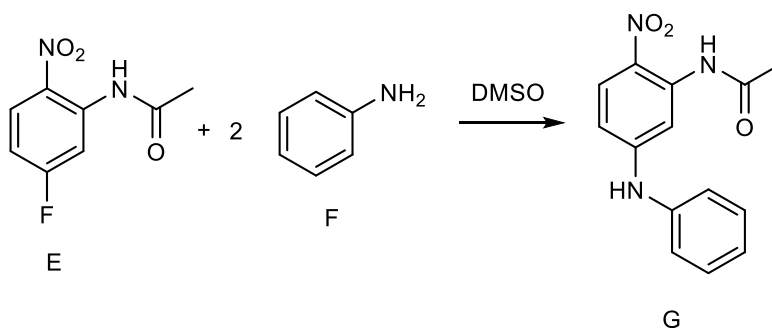


En un vaso de precipitados de 100 mL colocado en un baño de hielo seco con acetona a -75 °C se colocan 28.8 mL (1.4 eq.; 29.46 g / 0.206 mol) de anhídrido acético (**B**) y 8.63 mL (13 g / 0.206 mol) de $\text{HNO}_{3(f)}$ (**D**), se agregaron 3 mL de una vez y después 1 mL cada 30 s con agitación constante y suave. Después que se adicionó todo el $\text{HNO}_{3(f)}$ (**D**), se agitó por 30 minutos más. Al acetato de nitronio ya formado, se le agregó una mezcla de 3-fluoroacetanilida (**C**) disuelta en anhídrido acético previamente (30 g / 0.196 mol). Se vierte de una vez y se agitó moderadamente por 45 minutos.

La mezcla de reacción se vertió en una mezcla hielo-agua y se agitó vigorosamente por 25 min. El precipitado formado se aisló por filtración al vacío. A las aguas madres se les agregó K_2CO_3 sólido (25 g aproximadamente) hasta neutralizar los ácidos formados durante la reacción, el precipitado formado se aisló por filtración al vacío y se juntó con el precipitado inicial.

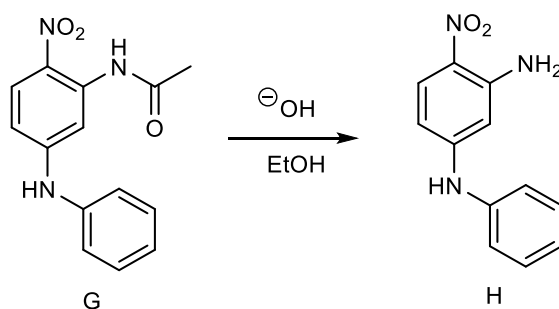
El precipitado se lavó con agua hasta quedar pH neutro. El derivado de interés, la 5-fluoro-2-nitroacetanilida (**E**) se purificaron por cromatografía en columna flash, usando como eluyente tolueno-acetona (8:2). P.f: 86-87 °C.

4.2.2 SÍNTESIS DE LA 5-FENILAMINO-2-NITROFENILACETAMIDA



Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 52.13 g (23.36 mol) de la 5-fluoro-2-nitroacetanilida (**E**) y se le agregaron 43.42 g (47.72 mol) de anilina (**F**). Posteriormente se irradió con la energía de microondas por 30 minutos. Se agregó agua-hielo al seno de la reacción y el correspondiente precipitado formado (**G**) se filtró a vacío. P. f: 128-130 °C.

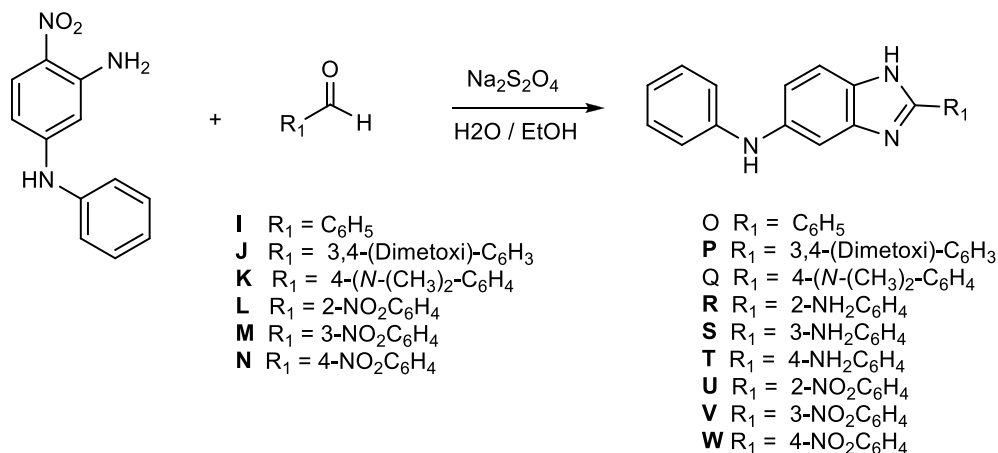
4.2.3 SÍNTESIS DE LA 5-FENILAMINO-2-NITROANILINA



Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 4g (16.736 mmol) 5-fenilamino-2-nitrofenilacetamida (**G**) en 20 mL de DMSO y se agregó K_2CO_3 (50% ac) 3 g (50.208 mmol) en 6 mL de H_2O y se calentó por 30 min a 60 °C. Se agregó agua-hielo al seno de la reacción y el correspondiente precipitado formado (**H**) se filtró a vacío. P.f: 143-145 °C.

4.2.4 SÍNTESIS GENERAL DE BENZIMIDAZOLES

SÍNTESIS DE 5(6)-FENILAMINO-1H-2-FENILBENZIMIDAZOLES

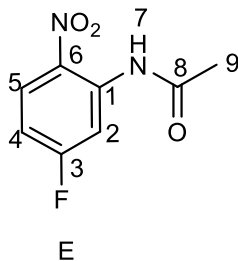


Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 8.733 mmol de la 5-fenilamino-2-nitroanilina (**H**) en 10 mL de etanol al que posteriormente se le agregaron 1.1 eq. 9.606 mmol de los benzaldehídos sustituidos respectivamente (**I-N**) y Na₂S₂O₄ (1.1 eq. 9.606 mmol) en 5 mL de H₂O. Posteriormente se irradió con la energía alternativa indicada (IR, US, IR/US, MO), durante el tiempo necesario. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y el correspondiente precipitado formado se filtró al vacío, se dejó secar.

Para los compuestos **U-W**, se redujo primero (**H**) a la *o*-fenilendiamina correspondiente e *in situ*, se le agregaron los aldehídos isoméricos nitrados (**L-N**) y después de calentar, el tratamiento fue igual que para los otros benzimidazoles obtenidos.

CAPÍTULO 5

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN



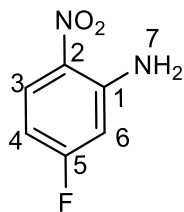
5-Fluoro-2-nitroacetanilida (compuesto E)

En el espectro de infrarrojo, las bandas en 3337 cm^{-1} pertenecen al enlace N-H; luego en 3124 cm^{-1} corresponden a CH's aromáticos y al metilo; después en 1928 y 976 cm^{-1} aparece la banda para el enlace C-F; en 1705 cm^{-1} aparece el enlace C=O, mientras que en 1541 y 1430 cm^{-1} aparecen las bandas para el enlace C=C; para el grupo nitro las bandas aparecen en 1495 y 1335 cm^{-1} .

Los datos correspondientes a la espectrofotometría de masas del compuesto **E** puede observarse de acuerdo al método de ionización se observa un pico con una m/z calculado en alta resolución de 199.05190 y un pico con una m/z encontrada de 199.05165 (100) $[M+1]^+$ que corresponde a una formula molecular mínima $C_8H_8FN_2O_3$.

En la RMN 1H , a un desplazamiento de 2.28 ppm , hay una señal simple que integra para tres protones, que corresponden al grupo metilo; aparece una señal triple de dobles centrada en 7.08 ppm el cual integra para un protón, H_4 , con una $J = 4.2\text{ Hz}$ y una segunda $J = 3\text{ Hz}$; más adelante se encuentra una señal doble de dobles centrada en 8.31 ppm que integra para un protón, H_5 , con una $J = 9\text{ Hz}$ y una segunda $J = 2.7\text{ Hz}$; una señal doble de doble centrada en 8.47 ppm que integra para un protón, H_2 , con una $J = 11.7\text{ Hz}$ y una segunda $J = 2.7\text{ Hz}$ y finalmente hay un desplazamiento de 10.30 ppm una señal simple que integra para el protón intercambiable N-H del grupo amida.

En el espectro de RMN ^{13}C hay un desplazamiento de 24.2 ppm , grupo metilo asignado a C_9 ; en 103.6 , 104.8 y 128.3 ppm se asignan a las carbonos C_2 , C_4 , y C_5 ; mientras que en 129.4 ppm fue asignado al carbono cuaternario C_1 , que está unido al grupo amido; en 148.6 ppm se asignó al carbono cuaternario C_6 , unido al grupo nitro; a 168.7 ppm le fue asignado al carbono cuaternario C_3 , unido al átomo de flúor y en 165.7 ppm está el C_7 , perteneciente al carbonilo.



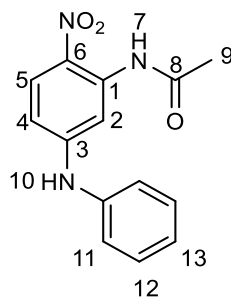
5-Fluoro-2-nitroanilina (E')

En el espectro infrarrojo las bandas en 3489 y 3467 cm^{-1} son del enlace asimétrico N-H del grupo amino, mientras que 3363 y 3344 el enlace N-H simétrico; la banda en 3092 y 3063 cm^{-1} fue asignada para los CH's aromáticos; mientras que 1636 cm^{-1} es para el enlace C-N; las bandas 1594 y 1331 cm^{-1} son asignadas al grupo nitro; en 1505 y 1424 cm^{-1} se asignó para el enlace C=C; mientras que en 1244 cm^{-1} para el enlace C-F.

Los datos correspondientes a la espectrometría de masas del compuesto **E'** puede observarse de acuerdo al método de ionización se observa un pico con una m/z calculado en alta resolución de 157.04133 y un pico con una m/z encontrada de 157.04108 (100) $[M+1]^+$ que corresponde a una formula molecular mínima $C_6H_6FN_2O_2$.

En la RMN 1H hay una señal simple en 6.12 ppm que integra para dos protones, del grupo amino; una señal cuádruple centrada en 6.48 ppm, que integra para un protón, H_4 , con $J = 8.4$ y $J = 2.4$ Hz; en 6.76 ppm aparece una señal cuádruple que integra para un protón, H_2 , con una $J = 5.5$ Hz y finalmente hay una señal cuádruple centrada en 8.07 ppm que integra para un protón, H_5 , el cual tiene una $J = 9.6$ Hz y una segunda de 6 Hz.

En la RMN ^{13}C hay un desplazamiento en 103.6 , 104.6 , 128.1 ppm los cuales se asignaron a C_2 , C_4 y C_5 respectivamente; mientras que 129.4 se asignó al carbono cuaternario C_6 , enlazado con el grupo nitro; en 166.5 ppm está la señal del carbono cuaternario C_3 , unido al átomo de flúor; y finalmente en 148.6 ppm, y se le asignó al carbono cuaternario C_1 , unido al grupo amino.



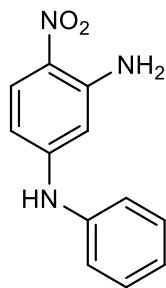
***N*-(5-(Fenilamino)-2-nitrofenil)acetamida (G)**

En el espectro de infrarrojo se observaron dos bandas en 3269 cm^{-1} correspondientes al enlace NH; las bandas en 3187 , 3121 , 3078 y 2928 cm^{-1} pertenecen a los CH's aromáticos y a los metilos; en 1682 cm^{-1} aparece la banda del carbonilo; en 1620 cm^{-1} se encuentra el enlace C-N; en las bandas de 1544 y 1298 cm^{-1} corresponden al grupo nitro; en 1471 cm^{-1} aparece la banda de C=C.

Los datos correspondientes a la espectrometría de masas del compuesto **G** puede observarse de acuerdo al método de ionización se observa un pico con una m/z calculado en alta resolución de 272.10352 y un pico con una m/z encontrada de 272.10348 (100) $[M+1]^+$ que corresponde a una formula molecular mínima $C_{14}H_{14}N_3O_3$.

En la RMN ^1H , un desplazamiento en 2.27 ppm , una señal simple, que integra para tres protones los cuales pertenecen al grupo metilo de la acetanilida H_9 ; posteriormente una señal doble de dobles centrada en 6.65 ppm que integra para un protón, H_4 , con $J = 6.9$ y $J = 2.4\text{ Hz}$; una señal múltiple en 7.21 ppm , que integra para cuatro protones, $H_{13,14}$; después hay otra señal cuádruple en 7.40 ppm , que integra para dos protones, H_{12} y, 8.15 una señal doble centrada en 8.36 con una $J = 2.4\text{ Hz}$ y finalmente hay una señal simple en 10.93 ppm que integra para un protón intercambiable NH, Ar-NH-Ace, H_{11} .

En la RMN ^{13}C aparecen desplazamientos en 25.8 ppm que pertenece a C_9 del metilo; en 104.6 , 108.4 y 128.8 ppm que pertenecen a C_2 , C_4 y C_5 del benceno respectivamente; mientras en 128.4 , 134.0 y 151.5 ppm corresponden a los carbonos cuaternarios C_6 , C_1 y C_3 unidos al grupo nitro, acetamido en 169.5 ppm las señales al carbono del carbonilo C_{12} y C_8 respectivamente. En 122.3 , 125.1 , 129.7 , 137.8 , 138.8 que corresponden a los carbonos C_{12} , C_{14} , C_{13} , C_6 , C_1 , C_{11} .



N-Fenil-4-nitrobencen-1,3-diamina (H)

En el espectro de infrarrojo se encontró en 3470 y 3358 cm^{-1} las bandas pertenecientes a los NH's; en 2098 cm^{-1} aparecen las bandas de los CH's del anillo aromático; en 1614 cm^{-1} aparece el enlace C-N; mientras que en las bandas de 1551 y 1213 cm^{-1} se asignan al grupo nitro; en 1477 cm^{-1} aparece la banda del enlace C=C.

Los datos correspondientes a la espectrometría de masas del compuesto **H** puede observarse de acuerdo al método de ionización se observa un pico con una m/z calculado en alta resolución de 230.09295 y un pico con una m/z encontrada de 230.09333 (100) $[M+1]^+$ que corresponde a una fórmula molecular mínima $C_{12}H_{12}N_3O_2$.

En la RMN ^1H , aparece una señal simple en 6.14 ppm aparece una señal simple que integra para tres protones ($H_{7,8}$, 2NH , NH), en 6.18 hay un doblete que integra para un protón, H_2 , con una $J = 2.4$ Hz, mientras que en 6.21 ppm aparece una señal doble el cual integra para un protón, H_4 , con una $J = 2.4$ Hz; en 6.24 ppm aparece otra señal doble el cual integra para dos protones, H_{10} , con una $J = 2.4$ Hz, de 7.13 - 7.20 ppm aparece una señal múltiple, la cual integra para dos protones, H_{11} , mientras que en 7.37 ppm aparece una triple señal doble la cual integra para un protón, H_{12} , la cual tiene una $J = 7.5$ Hz y una segunda $J = 2.1$ Hz y finalmente en 8.02 ppm hay una señal doble la cual integra para un protón, H_5 con una $J = 9.3$ Hz.

En el espectro RMN ^{13}C , aparecen señal en 98.2 , 107.0 , 122.4 , 124.5 , 129.6 , 136.3 , ppm las cuales fueron asignados a los carbonos C_2 , C_4 , C_{10} , C_{12} , C_5 , C_{11} ; mientras que para los carbonos cuaternarios están las señales en 128.6 , 139.4 , 147.3 y 150.8 ppm las cuales fueron asignadas a los carbonos cuaternarios unidos C- NO_2 C-NH, C-NH, y C-NH $_2$ asignados como carbonos C_6 , C_9 , C_3 y C_1 respectivamente.

En la Tabla 2 se compilan los resultados obtenidos en la síntesis de las moléculas objetivo, en donde se puede observar que, en algunos casos, la metodología que obtuvo un mejor tiempo fue el microondas con tiempos entre 5 y 15 minutos; los rendimientos fueron buenos ya que se obtuvieron

entre 78–90%. La única metodología equivalente en cuanto a rendimiento con las microondas fue la opción térmica (73–92%); sin embargo, los tiempos de reacción son demasiado largos a comparación de los anteriormente mencionados (3–4.5 h) por lo que varias reacciones de microondas podrían proceder en esos intervalos de tiempo para obtener una cantidad mayor de producto a diferencia de la vía térmica.

Por otro lado, en cuanto a las demás técnicas con las que se llevó a cabo esta síntesis, la siguiente mejor opción en tiempo es la combinación simultánea IR-US con tiempos que van de 20–45 minutos; que son muy parecidos a la opción energética por IR (27–50 minutos); sin embargo, cuando optamos por el criterio de rendimiento entre estas vías el resultado le confiere la ventaja a IR donde pueden observarse una obtención del producto que va desde 69–87% mientras que IR-US posee datos con un valor menor (57–70%) por lo que IR, a pesar de la leve diferencia de tiempo, es una mejor opción que IR-US porque se puede obtener una mayor cantidad de producto en lapsos similares.

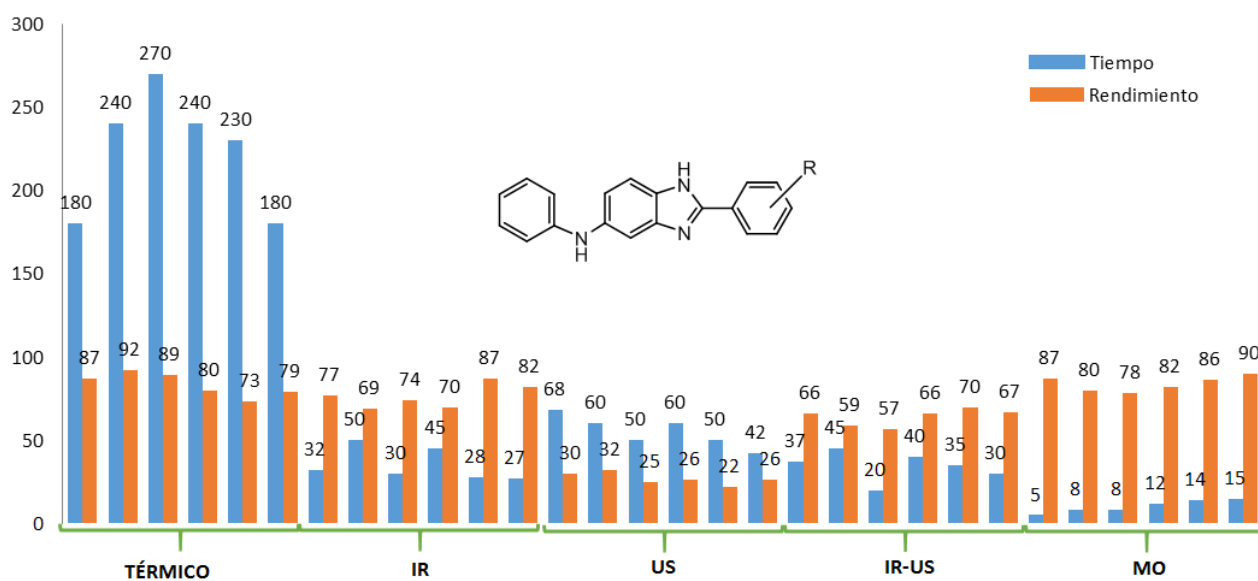
Tabla 2. Síntesis de 5(6)-fenilamino-1H-2-Aril-benzimidazoles

Compuesto	Térmico (74 °C) Tiempo (min) / Rendimiento (%)	IR (72 °C) Tiempo (min) / Rendimiento (%)	US (73 °C) Tiempo (min) / Rendimiento (%)	IR-US (76 °C) Tiempo (min) / Rendimiento (%)	MO (70 °C) Tiempo (min) / Rendimiento (%)	p.f (°C) Exp.
5(6)-fenilamino-1H-2-aril-benzimidazoles						
O	360 / 88	20 / 65	20 / 70	13 / 75	4 / 76	259
O'	180 / 87	32 / 77	73 / 30	37 / 66	5 / 87	197-199
P	270 / 89	30 / 74	50 / 25	20 / 57	8 / 78	145-147
Q	240 / 92	50 / 69	60 / 32	45 / 59	8 / 80	210-212
R	180 / 79	27 / 82	42 / 26	30 / 67	15 / 90	195-197
S	270 / 73	28 / 87	50 / 22	35 / 70	14 / 86	166-168
T	240 / 80	45 / 70	60 / 26	40 / 66	12 / 82	133-134
U	120 / 62	32 / 52	52 / 27	45 / 56	18 / 78	207-209
V	120 / 47	45 / 47	63 / 24	50 / 47	16 / 62	232
W	60 / 52	37 / 42	60 / 23	60 / 52	18 / 80	245

Finalmente queda por abordar US, el cual reporta tiempos de 42–68 minutos y rendimientos de 22–32%. Como puede observarse son lapsos relativamente largos de reacción (mayores a la combinación simultánea IR-US y los de IR) y con una obtención de producto menor que todas las técnicas anteriores; sin embargo, sigue siendo mejor que la vía térmica (al menos a primera vista) debido a que se pueden llevar a cabo varias reacciones en US y obtener rendimientos

ligeramente mejores que la energía térmica en el mismo intervalo de tiempo; esto es que si el benzimidazol **O** se sintetizara tres veces por US serían tres horas pero con obtención de 96% de rendimiento, siendo un tiempo menor y una cantidad mayor de producto obtenido que con la energía térmica. Cabe añadir que las materias primas que no se consuman se podrían recuperar y reutilizar para las siguientes reacciones, lo que le confiere cierta practicidad a US pero sería invertir en más recursos para purificar y recuperar esas materias primas. Por todo lo anterior, se puede inferir que la mejor fuente de energía es microondas y la menos eficiente es el US por el proceso y los costos que implicaría recuperar esas materias primas y volver a armar todo el sistema para llevar a cabo las reacciones deseadas.

El análisis anterior se puede ver reflejado en la Gráfica 1, donde el tamaño de las barras azules y rojas reflejan los tiempos y rendimientos de cada procedimiento, respectivamente, corroborándose de manera visual lo que se mencionó antes.



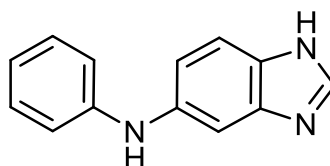
Gráfica 8.1. Tiempos y rendimientos para la síntesis 5(6)-fenilamino-2-(aril) 1H-benzimidazol.

La Gráfica 1 muestra la eficiencia de las fuentes energéticas empleadas, basadas en el tiempo de la reacción se observa una eficiencia donde MO > IR ≈ IR-US > Térmico. Los rendimientos totales obtenidos muestran dependencia del tiempo de exposición. Por lo tanto, el uso de equipos empleados para la energía térmica representa un enfoque inconveniente en términos de consumo de energía y costos de operación.

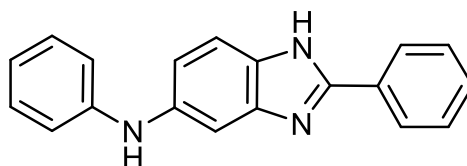
Por otra parte, los efectos electrodonadores o electroattractores de los sustituyentes en el benzaldehído correspondiente, no impactan decisivamente en el rendimiento de los productos ya que permanecen casi iguales. También, cuando se sintetizaron los compuestos de esta serie siguiendo una ruta de ciclación nitro-reductiva, en presencia de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, dicho agente reductor ha resultado atractivo debido a su versatilidad y bajo costo, su capacidad como agente redox apenas ha sido explotada por fuentes alternativas energéticas, de ahí el interés por explorar su capacidad reductiva para la preparación de estos derivados benzimidazólicos: El uso de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ para obtener los derivados de benzimidazol empleando microondas, no parecen afectar sustancialmente a los rendimientos totales obtenidos, pero este agente mejora en un 30-40% el tiempo de preparación de los compuestos benzimidazólicos.

5.1 DATOS ESPECTROSCÓPICOS

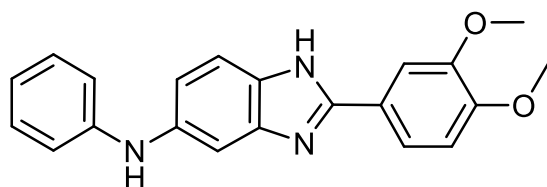
Por tratarse de series homologas en estos derivados benzimidazólicos, muchos datos son muy parecidos.



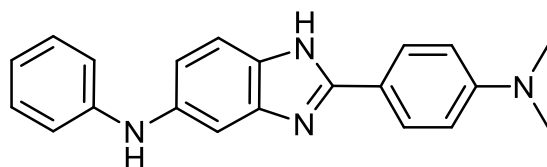
5(6)-Fenilamino-1H-benzimidazol (O'): Polvo blanco; Rendimiento: 65%; P.f. 232-233 °C; IR (ATR): ν_{max} in cm^{-1} : 3425 (NH), 2929 (CH's), 1631 (CN), 1523 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$) δ : 4.33 (s, 1H, NH), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H, NH), 7.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.0 (s, 1H), 9.42 (sb, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$) δ : 108.5, 111.9, 116.0, 127.4, 129.4, 129.6, 131.4, 134.3, 137.2, 143.2, 143.8 ppm. EM-AR-DART (20 eV) m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3$: 210.10312, encontrado: 210.10372.



5(6)-Fenilamino-2-fenil-1H-benzimidazol (O). Polvo blanco; Rendimiento: 73 %; P.f. 290 – 291 °C; IR (ATR): ν_{\max} in cm^{-1} : 3335 (NH), 3216 (CH's), 1598 (CN), 1516, 1479 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41 (c, $J = 7.5$ y $J = 1.2$ Hz, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.48 (c, $J = 7.8$ y $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (c, $J = 7.2$ y $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.65 (c, $J = 7.8$ y $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.7$ y $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.4$ y $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 109.2, 115.6, 119.2, 123.58, 127.6, 128.4, 128.6, 129.1, 129.5, 130.2, 131.5, 134.6, 143.2, 145.2, 153.2 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3$: 286.13442, encontrado: 286.13434.

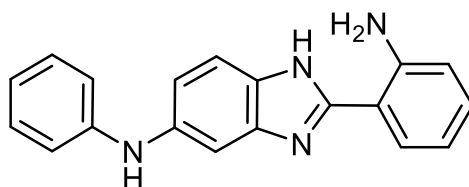


2-(3,4-Dimetoxifenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (P). Polvo verde claro; Rendimiento: 69%; P.f. 203-205 °C; IR (ATR): ν_{\max} in cm^{-1} : 3369 (NH), 3001, 2933, (CH's, CH_3), 1632, 1598 (CN), 1176, 1023 (C-O), 1496 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$) δ : 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.4$ and $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.79 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$) δ : 55.9, 56.3, 109.8, 111.2, 111.7, 116.1, 118.3, 118.3, 119.3, 120.8, 126.6, 129.6, 129.6, 129.9, 132.6, 137.1, 143.7, 156.2, 159.3 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$: 346.15555, encontrado: 346.15558.

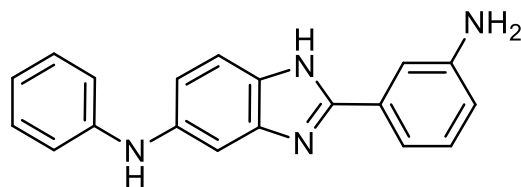


2-(4-N,N-Dimetilaminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (Q). Polvo verde claro; Rendimiento: 86 %; P.f. 266 - 269 °C; IR (ATR): ν_{\max} in cm^{-1} : 3350, 3215 (NH), 3071, 2887 (CH's,

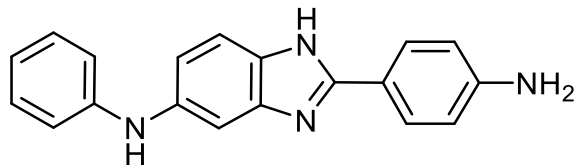
CH₃), 1607 (CN), 1518 (C=C). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ: 2.99 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.82 (s, 1H, NH), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ: 21.5, 112.5, 117.0, 122.5, 122.7, 123.0, 125.4, 128.4, 129.3, 129.7, 130.2, 132.6, 143.9, 148.1, 152.0, 152.5 ppm. EM-AR-DART *m/z* ([*M* + 1]⁺): Calculado para C₂₁H₂₁N₄: 3289.17662, encontrado: 329.17549.



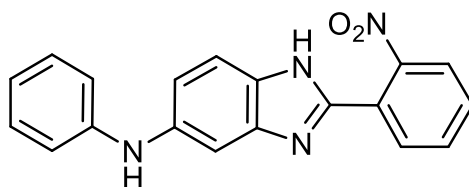
2-(2-Aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (R): Polvo Amarillo claro; Rendimiento: 72%; P.f. 210-212 °C; IR (ATR): ν_{\max} in cm⁻¹: 3468, 3306 (NH), 3065, 2922, 2852 (CH's), 1660 (CN), 1591 (C=C). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS + CDCl₃/TMS) δ: 5.81 (s, 2H, NH₂), 7.54–7.59 (m, 6H), 7.72-7.94 (m, 3H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 9.10 (s, 1H, NH), 10.2 (s, 1H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS + CDCl₃/TMS) δ: 106.0, 112.1, 114.7, 117.0, 117.6, 120.7, 124.1, 127.6, 128.4, 132.3, 134.9, 135.1, 135.5, 148.3, 149.2, 155.6 ppm. EM-AR-DART *m/z* ([*M* + 1]⁺): Calculado para C₁₉H₁₇N₄: 301.17903, encontrado: 301.17987.



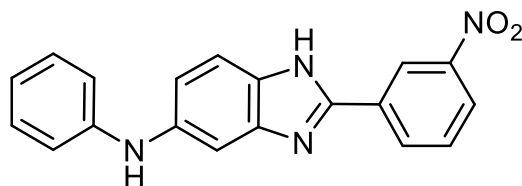
2-(3-Aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (S): Polvo Amarillo claro; Rendimiento: 87 %; P.f. 166-168 °C. IR (ATR): ν_{\max} in cm⁻¹: 3429 (NH), 2900 (CH's), 1605 (CN), 1518 (C=C). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ: 5.18 (s, 2H, NH₂), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.51-7.58 (m, 4H), 7.95-8.41 (m, 6H), 10.22 (s, 1H, NH), 10.62 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ: 108.1, 115.6, 116.7, 119.3, 122.117, 122.119, 124.0, 124.3, 129.2 130.2, 130.8., 134.7, 135.1 143.2, 147.4, 148.9, 155.6, ppm. HR-DART- MS *m/z* ([*M* + 1]⁺): Calculado para C₁₉H₁₇N₄: 301.17903, encontrado: 301.17987.



2-(4-Aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (T). Polvo Amarillo claro; Rendimiento: 77 %; P.f. 178-180 °C; IR (ATR): ν_{\max} in cm^{-1} : 3335, 3216 (NH), 3105 (CH's), 1598 (CN), 1580 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 5.06 (s, 2H, NH_2), 7.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.14-7.22 (m, 4H), 7.61-7.67 (m, 4H), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, NH), 10.26 (s, 1H, NH), 12.56 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 110.5, 114.1, 114.5, 119.6, 120.1, 122.0, 127.6, 128.4, 130.0, 131.6, 132.5, 136.1, 144.1 146.1, 158.4 ppm. HR-DART- MS m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4$: 301.17903, encontrado: 301.18937.

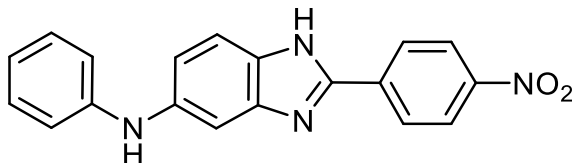


5(6)-Fenilamino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol (U): Polvo violeta oscuro; Rendimiento: 78%; P.f. 210-213 °C; IR (ATR): ν_{\max} in cm^{-1} : 3287, 3253 (NH), 3109, 3084 (CH's), 1593 (CN), 1555 (C=C), 1505, 1336 (NO_2). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$) δ : 6.73-7.00 (m, 4H), 7.54-7.90 (m, 8H), 8.50 (s, 1H), 10.40 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$) δ : 113.3, 115.2, 115.4, 124.6, 125.4, 126.0, 127.6, 128.3, 130.1, 132.8, 136.4, 139.5, 141.2, 148.9, 150.0 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4$: 331.11950, encontrado: 331.12026.



5(6)-Fenilamino-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol (V): Polvo violeta oscuro; Rendimiento: 77%; P.f. 230-231 °C; IR (ATR): ν_{\max} in cm^{-1} : 3376, 3200 (NH), 3085, 2926, 2865 (CH's), 1665 (CN), 1598 (C=C), 1526, 1348 (NO_2). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$) δ :

5.61 (s, 1H, NH), 7.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.48-7.56 (m, 4H), 7.75 (dd, $J = 6.0$ and 3.0 Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 12.94 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$) δ : 109.9, 113.9, 117.9, 122.1, 123.1, 123.6, 124.1, 127.9, 128.9, 130.1, 131.6, 134.8, 135.1, 135.7, 141.9, 147.5, 147.7 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$: 331.11950, encontrado: 331.12026.



5(6)-Fenilamino-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol (W): Polvo violeta oscuro; Rendimiento: 72%; P.f. 223-225 °C; IR (ATR): ν_{max} in cm^{-1} : 3382 (NH), 3100, 3067, 2922, 2852 (CH's), 1704 (CN), 1598 (C=C), 1518, 1344 (NO_2). ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$) δ : 4.81 (s, 1H, NH), 6.61 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.27- 8.37 (m, 6H), 8.41 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS} + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$) δ : 113.1, 115.2, 115.5, 124.69, 125.2, 125.6, 125.9, 130.2, 130.7, 132.2, 135.5, 139.5, 141.0, 149.9, 155.1 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$: 331.12026, encontrado: 331.13750.

CAPÍTULO 6

6.0 CONCLUSIONES

En la síntesis de benzimidazoles presentados en este trabajo, los rendimientos obtenidos muestran dependencia al tipo de energía empleada, lo que redundó en los tiempos de reacción para cada una, resultando la energía de microondas como la mejor opción sintética.

No se observó un patrón general obvio acerca de cómo los efectos electrónicos de los sustituyentes impactan en el rendimiento global y la tasa de reacción en la síntesis de benzimidazoles.

Las reacciones asistidas por IR-US y MO presentaron mejores resultados con respecto al calentamiento térmico convencional, por lo que nuevamente se demuestra que el uso de energía térmica representa un enfoque inconveniente en términos de consumo de energía, costos de operación y rendimientos.

PROSPECTIVAS

Se propone sintetizar más derivados de benzimidazol, partiendo de diferentes derivados sustituidos de *orto*-fenilendiaminas o bien diversos derivados de las 2-nitroanilina haciéndolos reaccionar con ácidos carboxílicos aromáticos empleando las diversas fuentes alternas de energía.

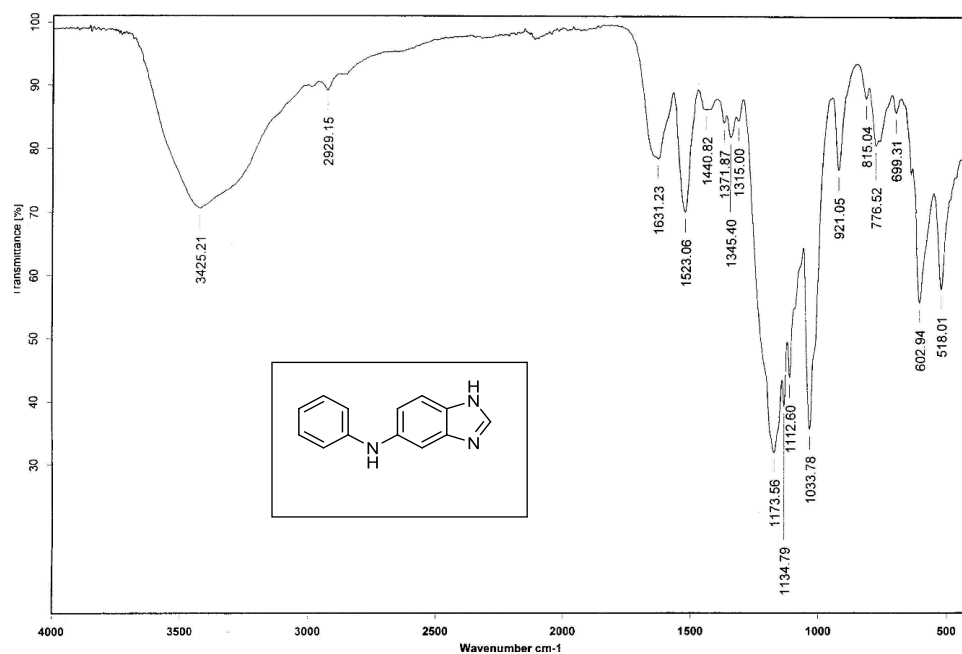
REFERENCIAS

- 1.- <http://www.ugr.es/~quiorred/qverde/intro.htm> Consultado 26-junio-2018.
- 2.- Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and practice*, Nueva York: Oxford University Press, **1998**.
- 3.- Melendez, C.; Camacho, A. Aventuras del Pensamiento. *Synthesis*. **2008**, 45, 2-5.
- 4.- http://recursos.salonesvirtuales.com/wpcontent/uploads/bloques/2012/07/espectro_electromagnetico.pdf pág.16 Consultado 26-junio-2016.
- 5.- Aradilla, D.; Oliver, R.; Estrany, F. La Química de la radiación de microondas. **2009**, 55-58.
- 6.- Damián, I; Tesis de Licenciatura: "Dimerización de índoles mediante el empleo de arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción." 2015, UNAM, FESC.
- 7.- Gedye, R.; Smith, E.; Westaway, K; *Can. J. chem.* **1988**, 66, 1-10.
- 8.- <http://sistemas.fciencias.unam.mx/~fam/EsRaman.pdf> Consultado 26-junio- 2019
- 9.- Frontal, B. El espectro electromagnético y sus aplicaciones, Mérida, Escuela Venezolana para la enseñanza de la Química, **2005**, 6, 79-84.
- 10.- Derrick, M. R.; Stulik, D., Landry, J. M. *Infrared Spectroscopy in Conservation Science*. The Getty Conservation Institute. Los Ángeles. **1999**, 11-14
- 11.- Penieres, C.G.; Bonifas, A.I.; López, C.J.G.; García, E.J.G.; Alvarez, T.C. Synthesis of benzimidazoles in dry medium. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2191-2195.
- 12.- Valdez-Rojas, J. E.; Ríos-Guerra, H. Ramírez-Sánchez, A. L. García-González, G.; Álvarez-Toledano, C.; López-Cortés, J. G. Toscano, R. B.; Penieres-Carrillo, J. G. *Can. J. Chem.* **2012**, 90, 567-573.
- 13.- Miranda, R.; Noguez, O.; Velazco, B.; Arroyo, G.; Penieres, G.; Martínez, J.; Delgado, F. *Educación Química* **2009**, 422.
- 14.- http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lia/acevedo_l_ap/capitulo3.pdf Consultado 26-junio 2019
- 15.- Pizzuti, L.; Franco, M.; Flores, A.; Quina, F.; Pereira, C. Recent Advances in the ultrasound-assisted synthesis of azoles, *Green chem. env.* **2012**, 81-102.

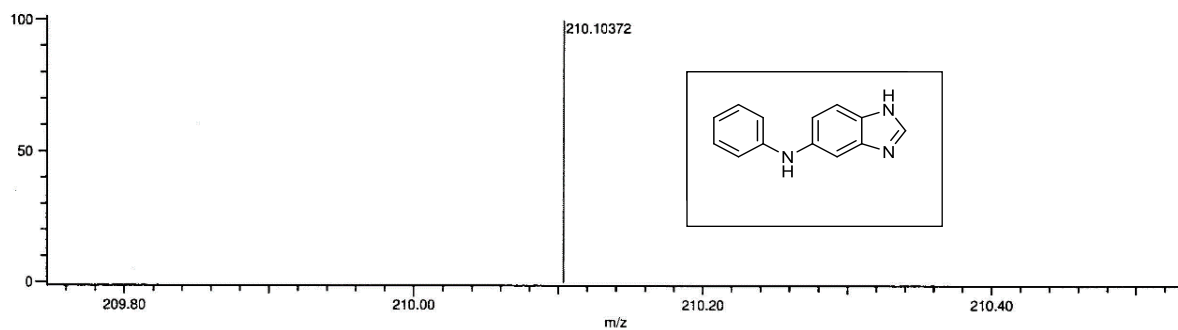
- 16.- Shelke, K. F.; Sapkal, S. B.; Sonar, S. S.; Madje, B. R.; Shingate, B. B. & Shingare, M. S. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **2009**, 30, 1057-1060.
- 17.- Tumelty, D.; Cao, K.; Holmes, C. P. Traceless Solid-Phase Synthesis of Substituted Benzimidazoles via a Base- Cleavable Linker. **2001**, d, 1–8.
- 18.- Townsend, L. B.; Wise, D. S. The Synthesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles. *Parasitol. Today*. **1990**, 6, 107–112.
- 19.- E. C. Wagner and W. H. Millett. BENZIMIDAZOLE. *Org. Synth.* **1939**, 19, 12.
- 20.- Shriner, R. L.; Upson, R. W. Bis-Benzimidazoles from Dibasic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2277–2278.
- 21.- Khalili, S. B.; Sardarian, A. R. KF/Al₂O₃: An Efficient Solid Heterogeneous Base Catalyst in One-Pot Synthesis of Benzimidazoles and Bis-Benzimidazoles at Room Temperature. *Monatshefte fur Chemie*. **2012**, 143, 841–846.
- 22.- Pinder, J. L.; Davis, R. E.; Charrier, J. D. A. Facile, One-Pot Procedure for the Formation of Benzimidazoles from Esters Using DABAL-Me₃, an Air Stable Source of AlMe₃. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4853–4855
- 23.- Dekhane, D. V.; Pawar, S. S.; Gupta, S. V.; Shingare, M. S.; Thore, S. N. Lithium Bromide Catalyzed Solvent Free Method for Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles and Imidazopyridines. *Chinese Chem. Lett.* **2010**, 21, 519–523.
- 24.- Bommegowda, Y. K.; Lingaraju, G. S.; Thamas, S.; Vinay Kumar, K. S.; Pradeepa Kumara, C. S.; Rangappa, K. S.; Sadashiva, M. P. Weinreb Amide as an Efficient Reagent in the One Pot Synthesis of Benzimidazoles and Benzothiazoles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2693–2695.
- 25.- Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. Heteropolyacids as Heterogeneous and Recyclable Catalysts for the Synthesis of Benzimidazoles. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 504–507.
- 26.- Maraš, N.; Kočevár, M. Boric Acid-Catalyzed Direct Condensation of Carboxylic Acids with Benzene-1,2-Diamine into Benzimidazoles. *Helv. Chim. Acta.* **2011**, 94, 1860–1874.
- 27.- Hölljes, E. L.; Wagner, E. C. Some reactions of nitriles as acid anammonides 1. *J. Org. Chem.* **1944**, 09, 31–49.

28.- Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Nejati, A. Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazoles, 2-Substituted Benzimidazoles and 2-Substituted Benzothiazoles in SDS Micelles. *Green Chem.* **2010**, 12, 1237

ANEXOS

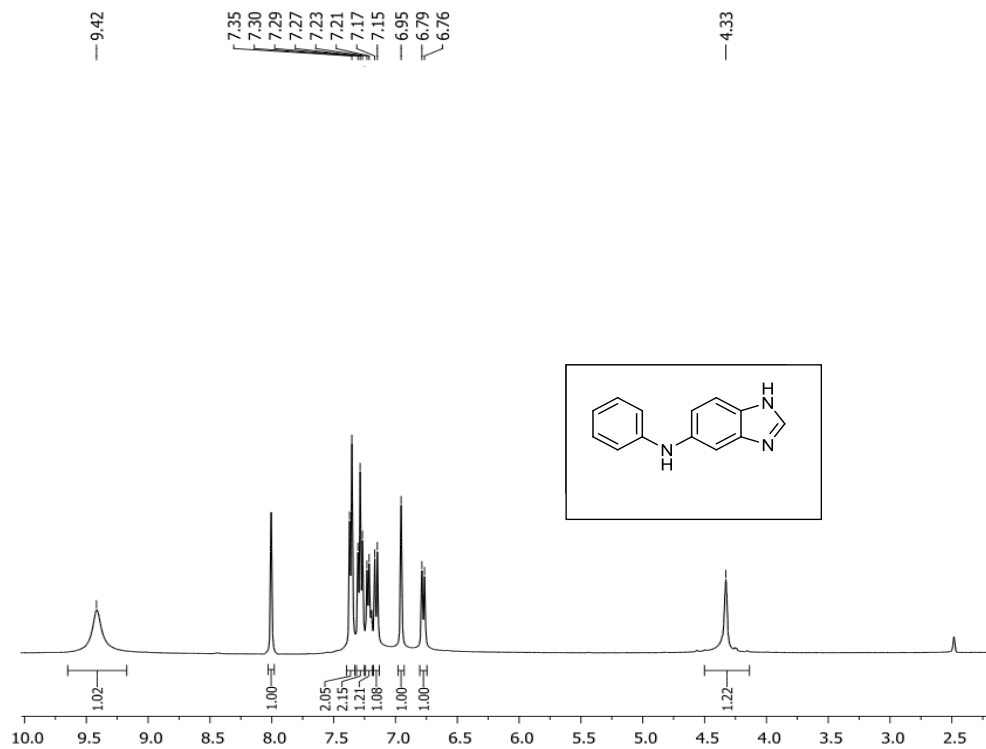


Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-fenilamino-1*H*-benzimidazol (O')

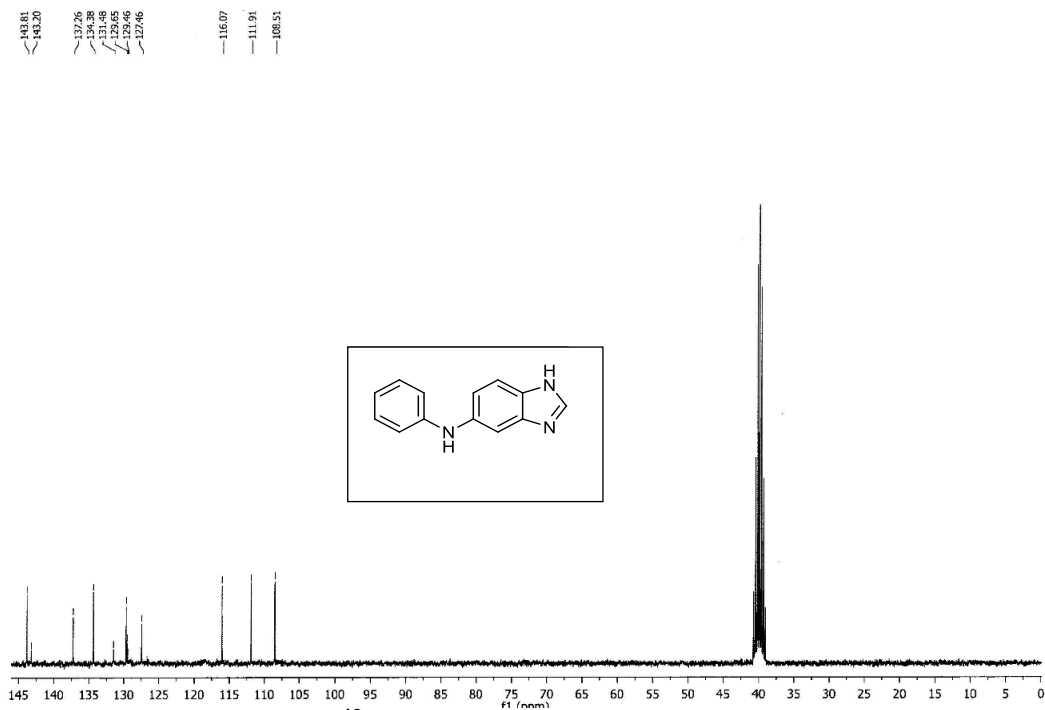


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
210.10372	58935.16	210.10312	0.60	2.87	$^{12}\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3$	9.5

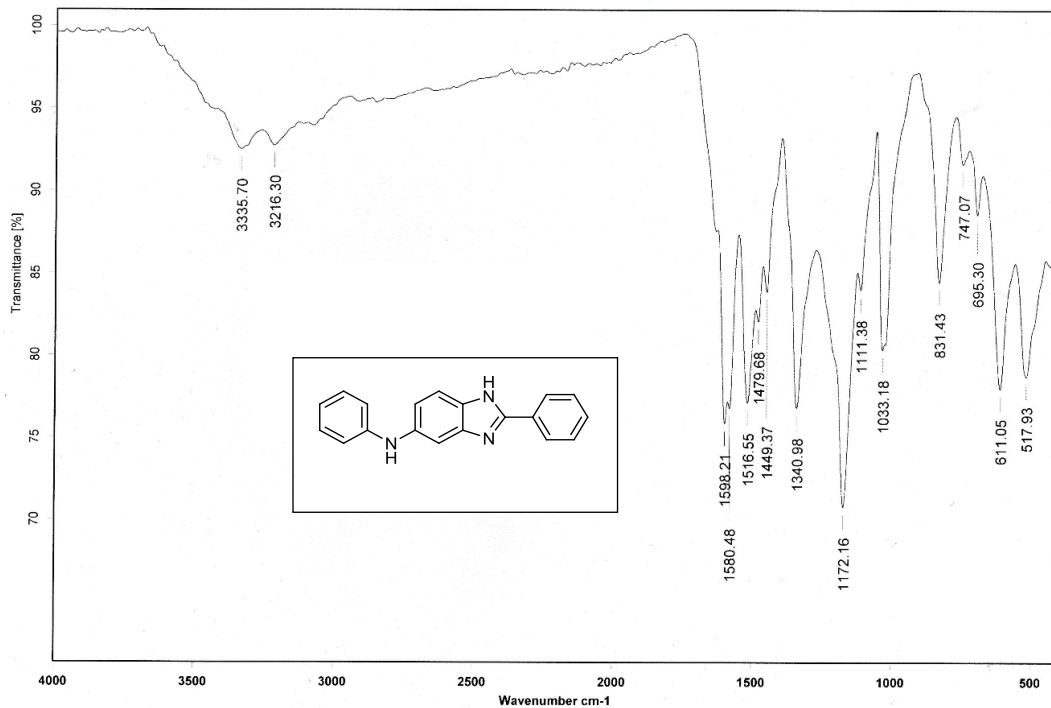
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-fenilamino-1*H*-benzimidazol (O')



Espectro de RMN ¹H (300 MHz), 5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (O')

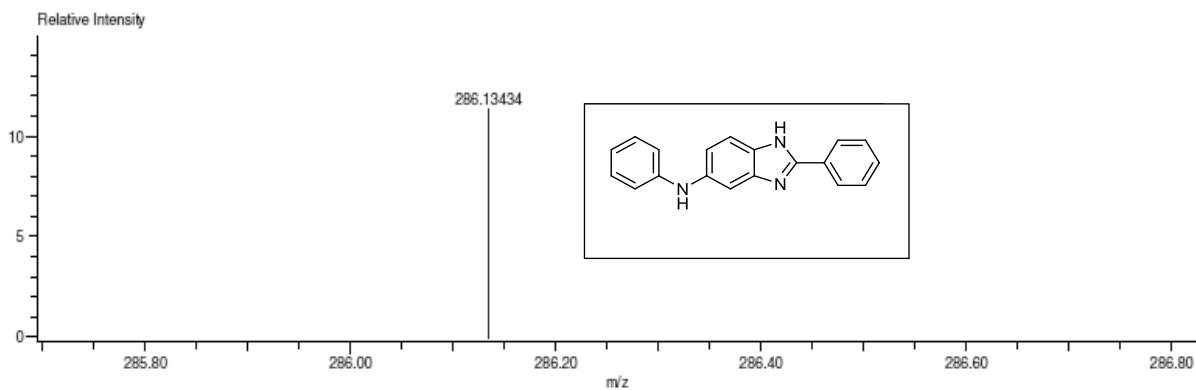


¹³ Espectro de RMN ¹³C (75 MHz), 5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (O')



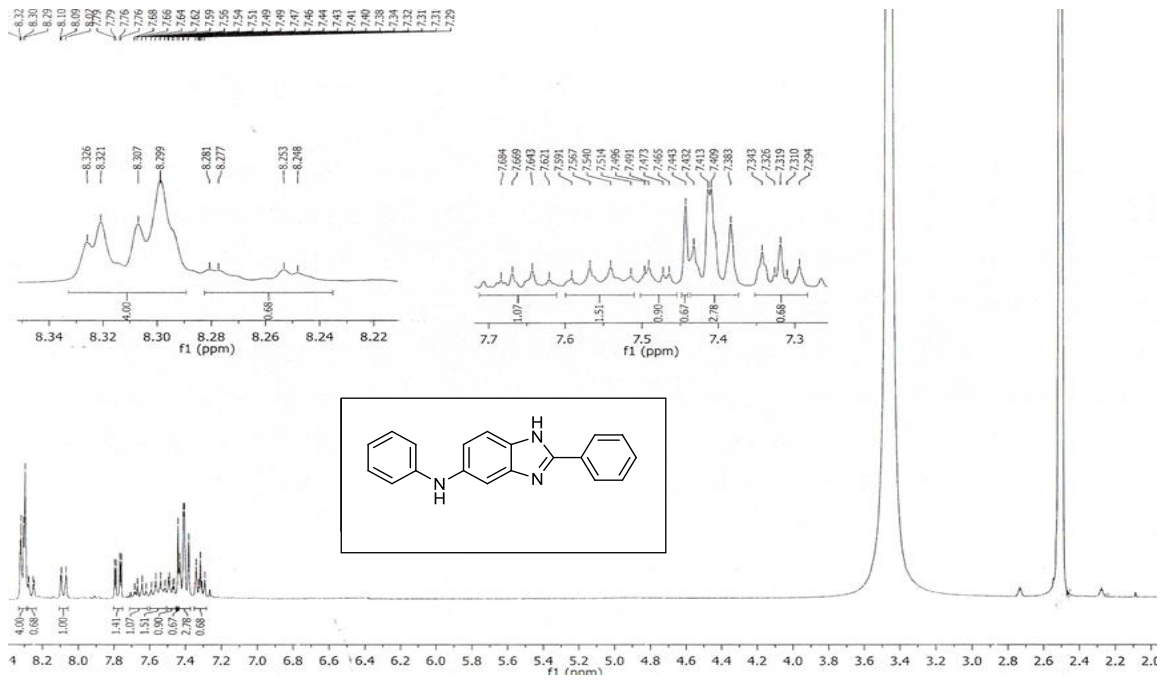
Espectro de infrarrojo, ATR, 2-fenil-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (O)

Charge number:1 Tolerance:1.80(mmu) Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)
 Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 100, ³⁵Cl:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 4

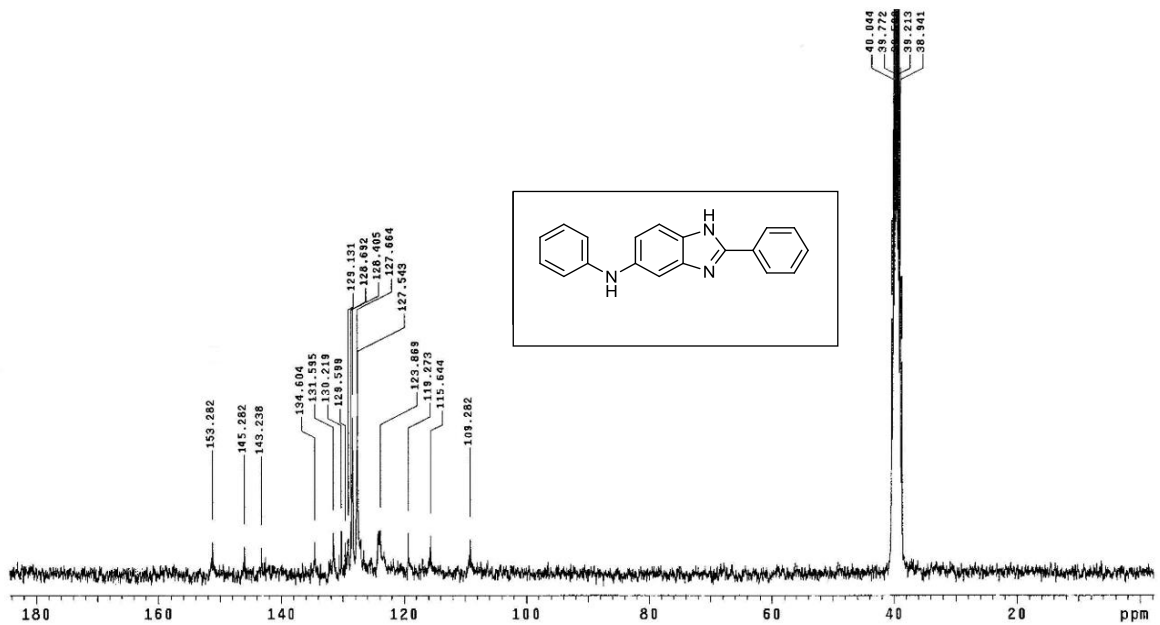


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
286.13434	21567.42	286.13442	-0.08	-0.28	¹² C ₁₉ ¹ H ₁₆ ¹⁴ N ₃	13.5

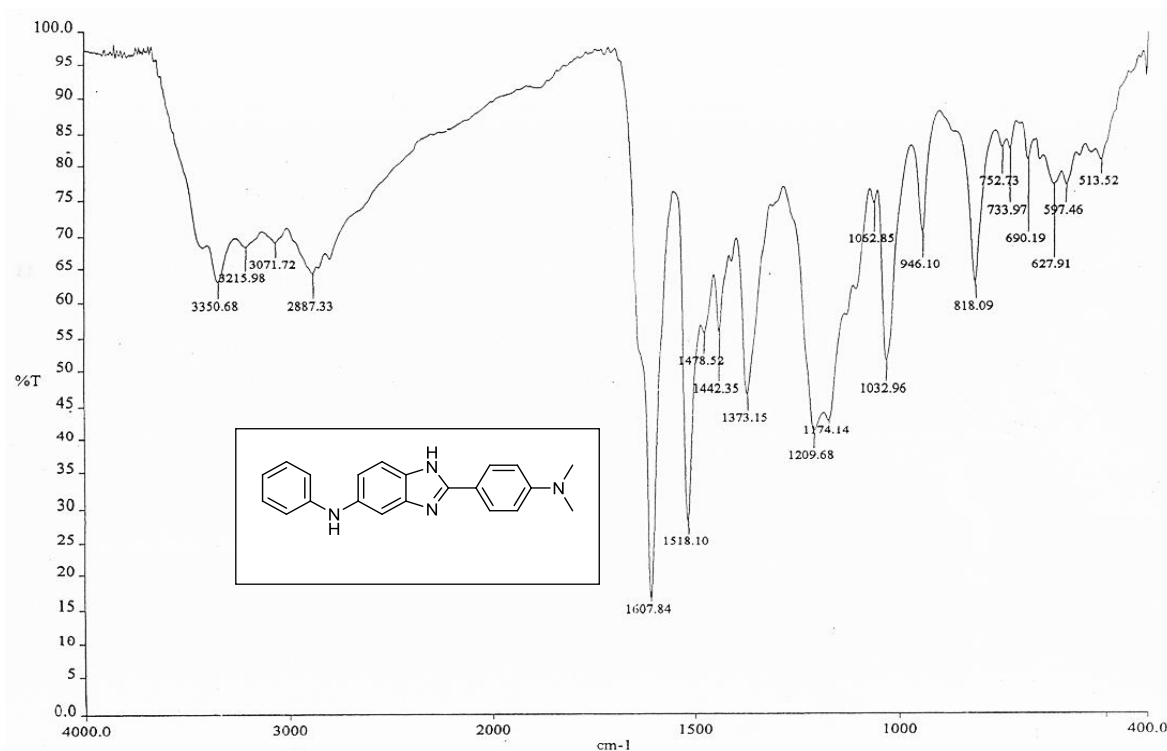
Espectro de masas, alta resolución, DART, 2-fenil-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (O)



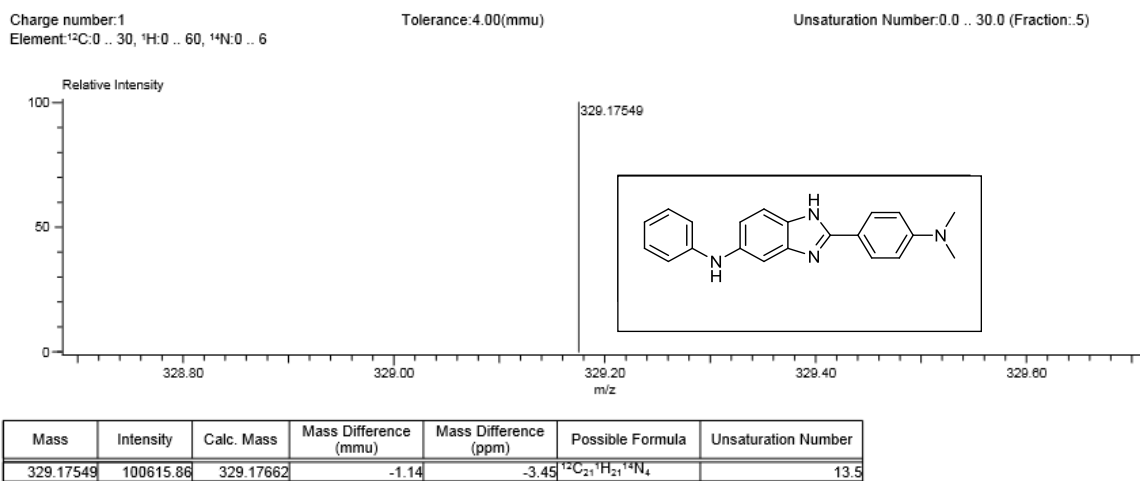
Espectro de RMN ¹H (300 MHz), 2-fenil-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (O)



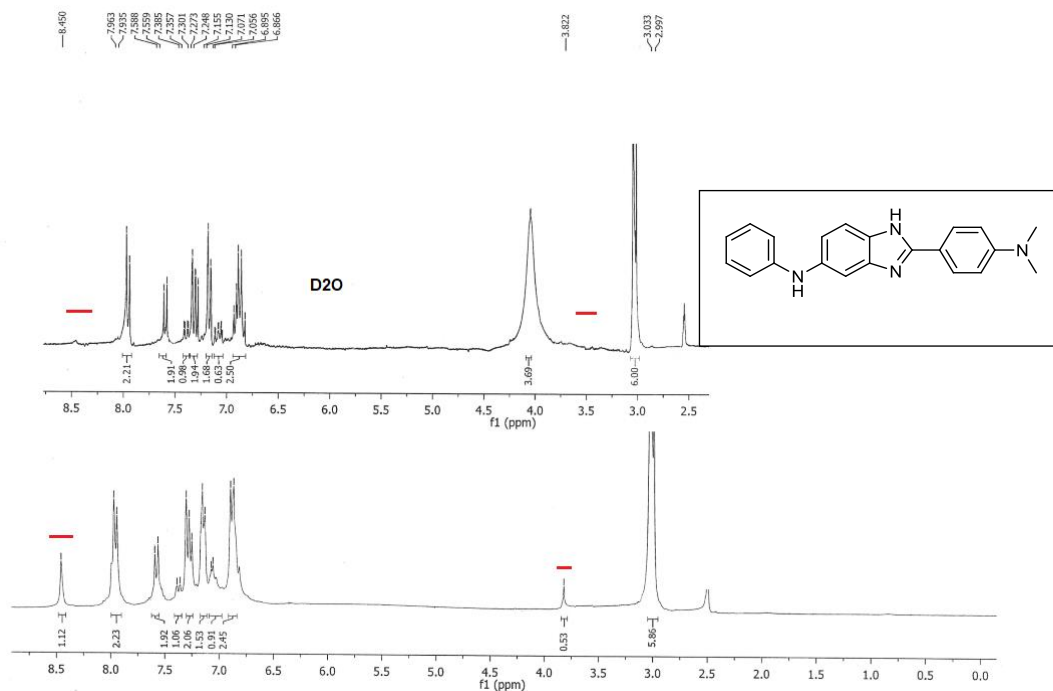
13 Espectro de RMN ¹³C (75 MHz), 2-fenil-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (O)



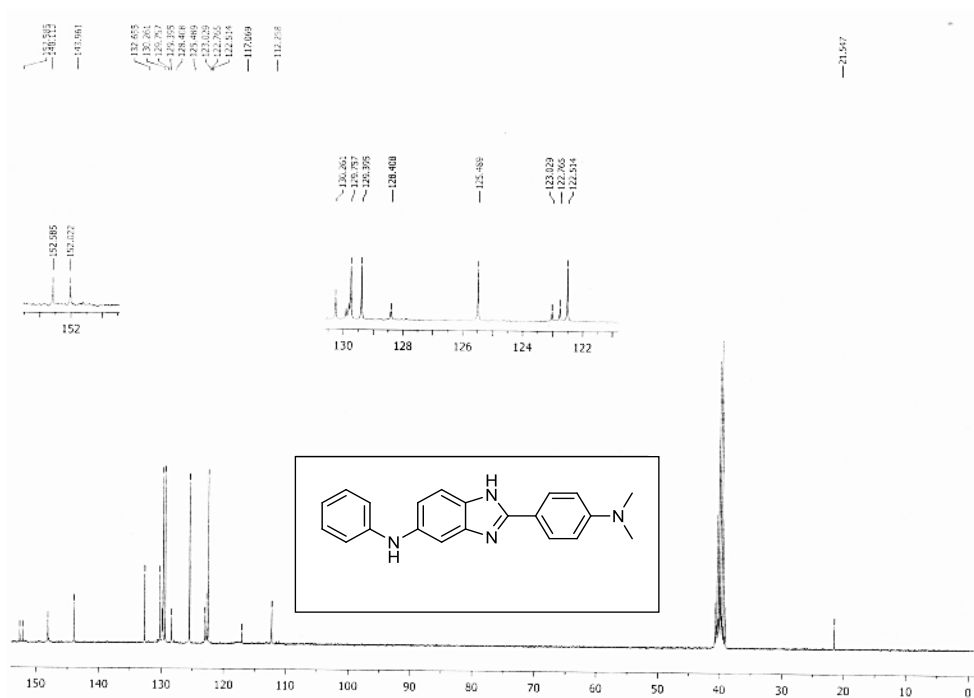
Espectro de infrarrojo, ATR, 2-(4-dimetilaminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (P)



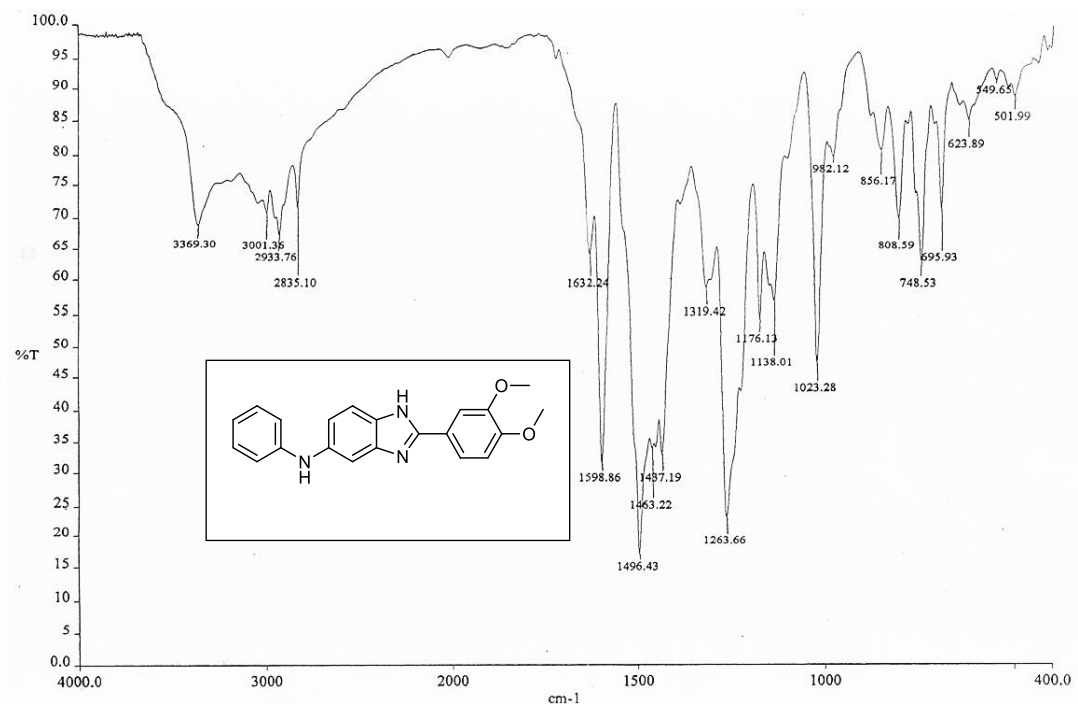
Espectro de masas, alta resolución, DART, 2-(4-dimetilaminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (P)



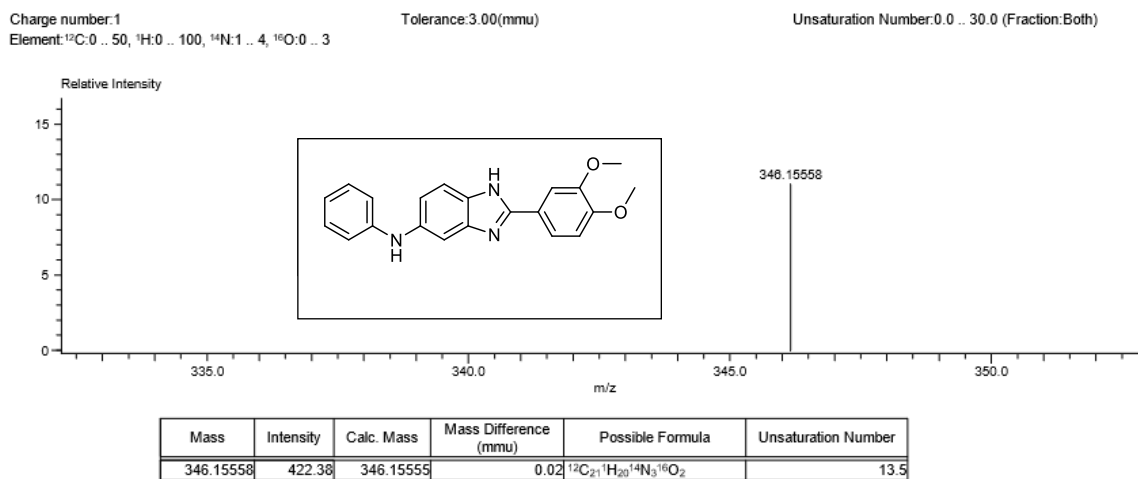
Espectro de RMN ^1H (300 MHz), 2-(4-dimetilaminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (P)



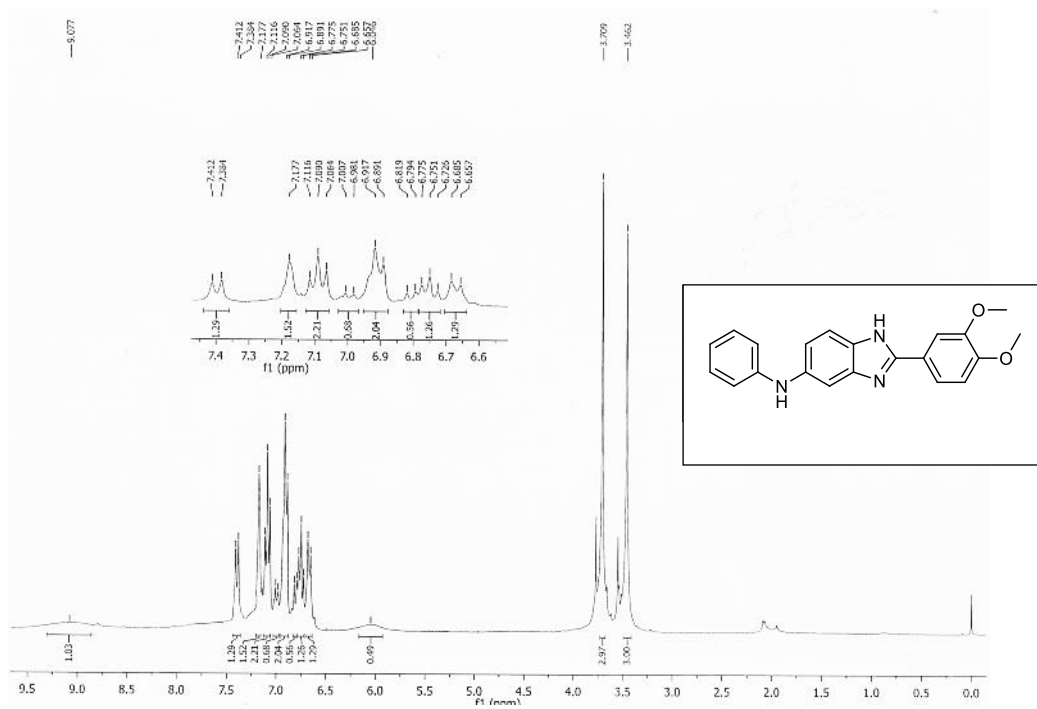
13 Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz), 2-(4-dimetilaminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (P)



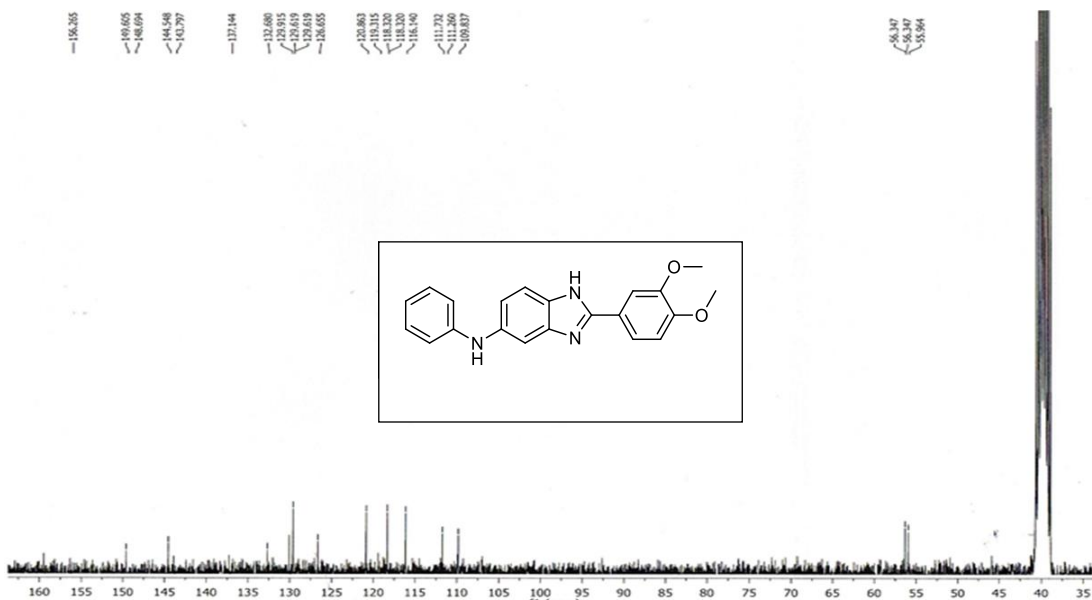
Espectro de infrarrojo, ATR, 2-(3,4-dimetoxifenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (Q)



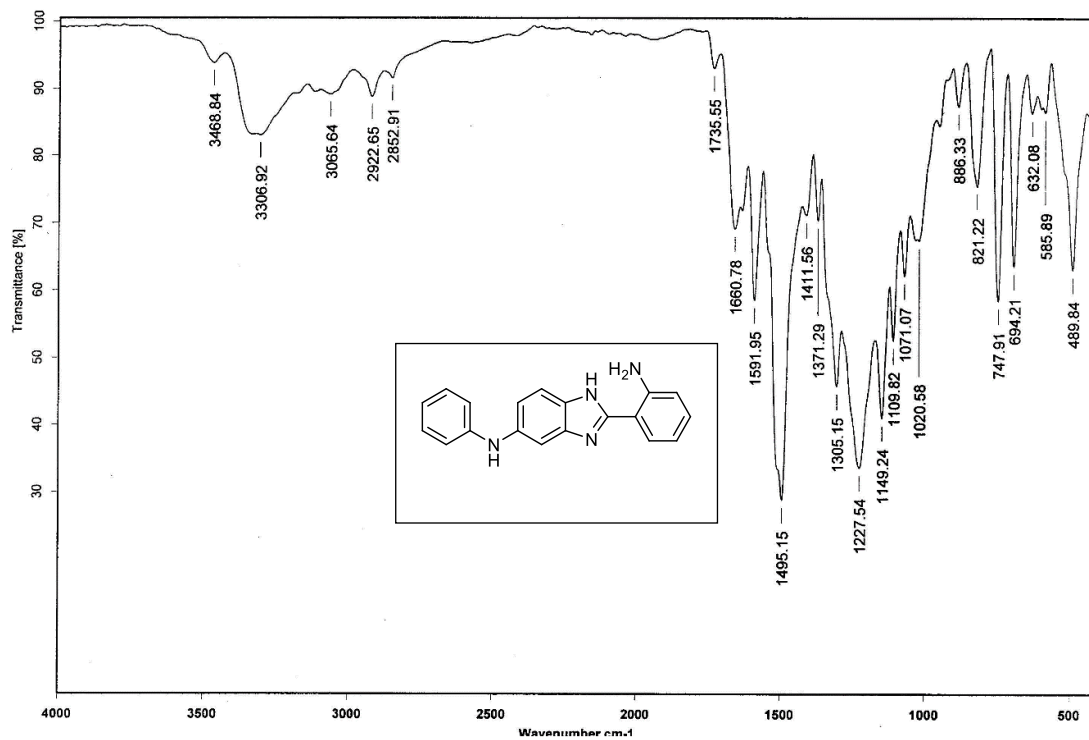
Espectro de masas, alta resolución, DART, 2-(3,4-dimetoxifenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (Q)



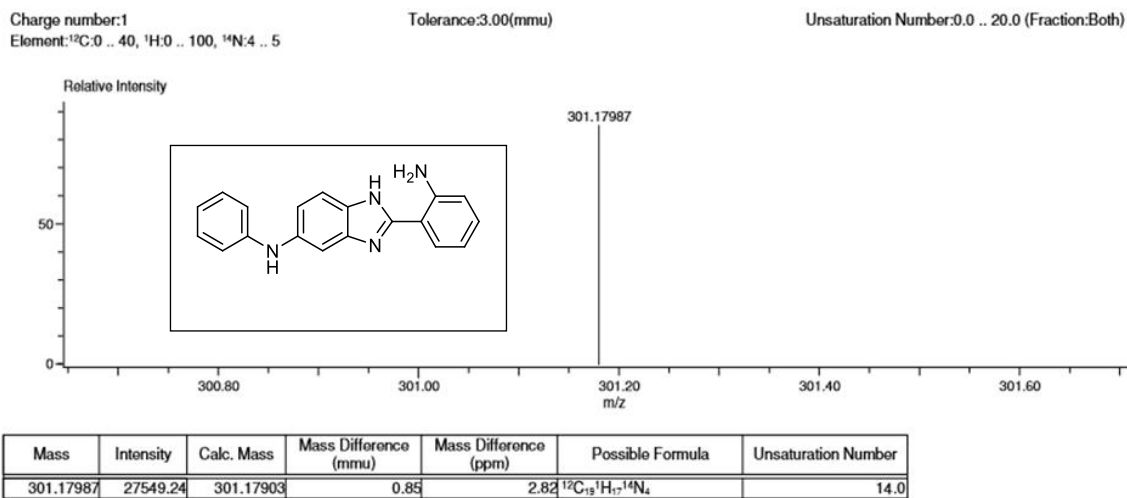
Espectro de RMN ¹H (300 MHz), 2-(3,4-dimetoxifenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (Q)



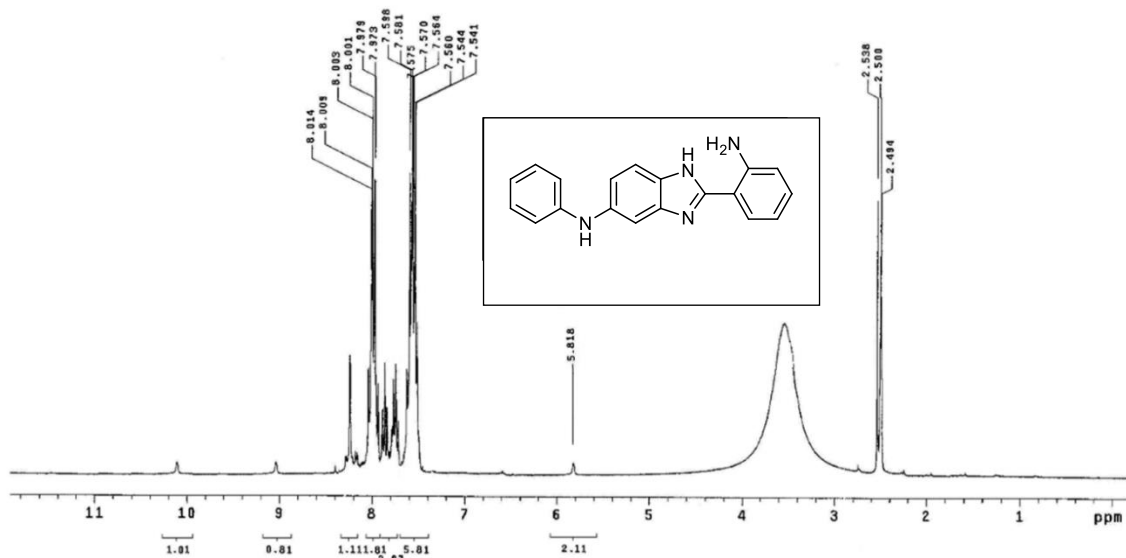
13 Espectro de RMN ¹³C (75 MHz), 2-(3,4-dimetoxifenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (Q)



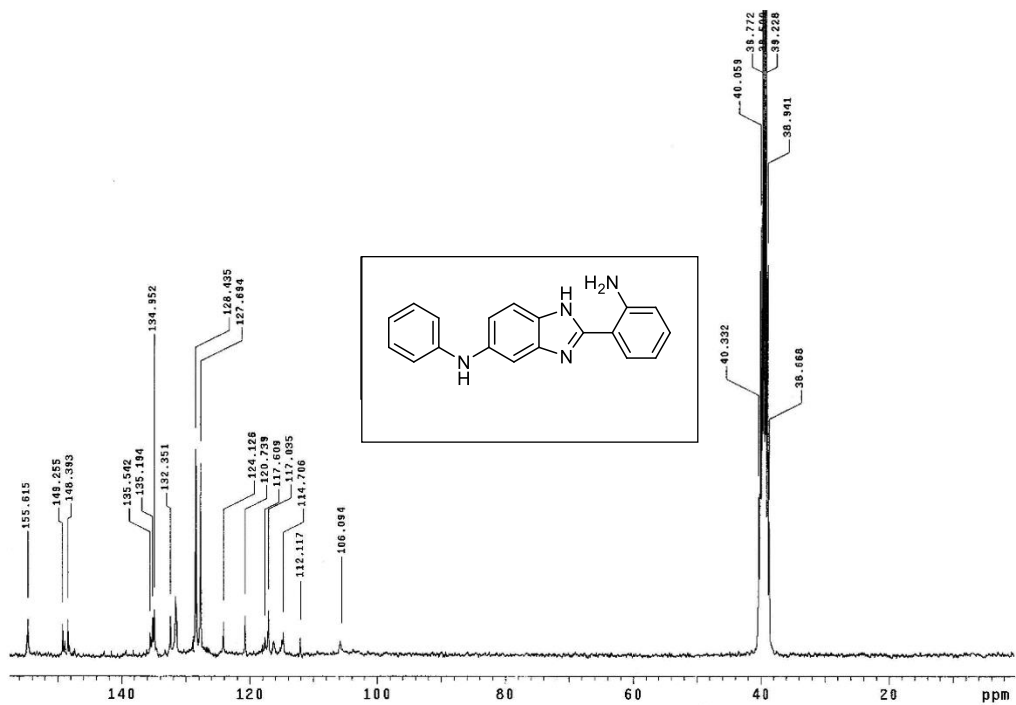
Espectro de infrarrojo, ATR, 2-(2-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (R)



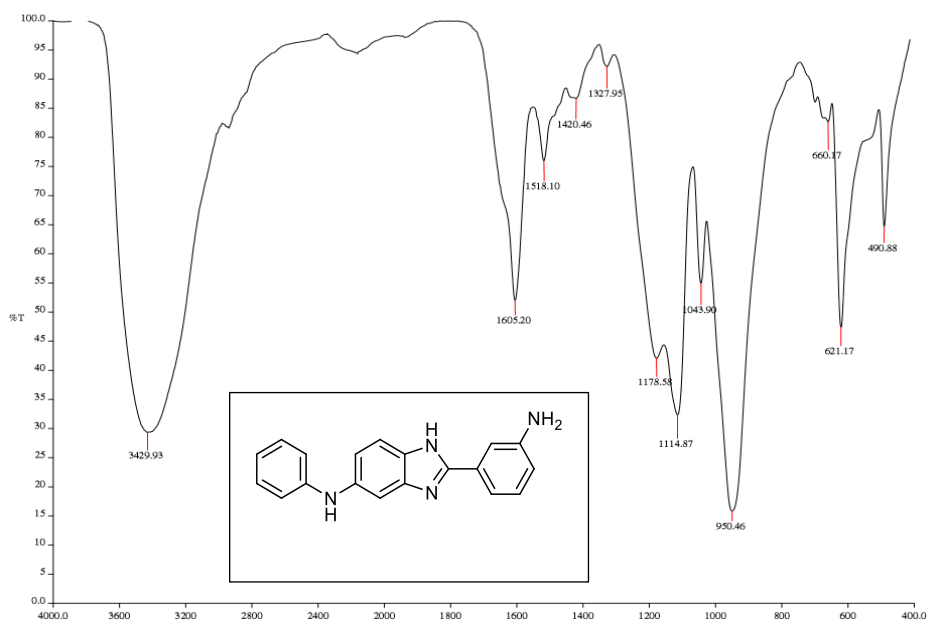
Espectro de masas, alta resolución, DART, 2-(2-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (R)



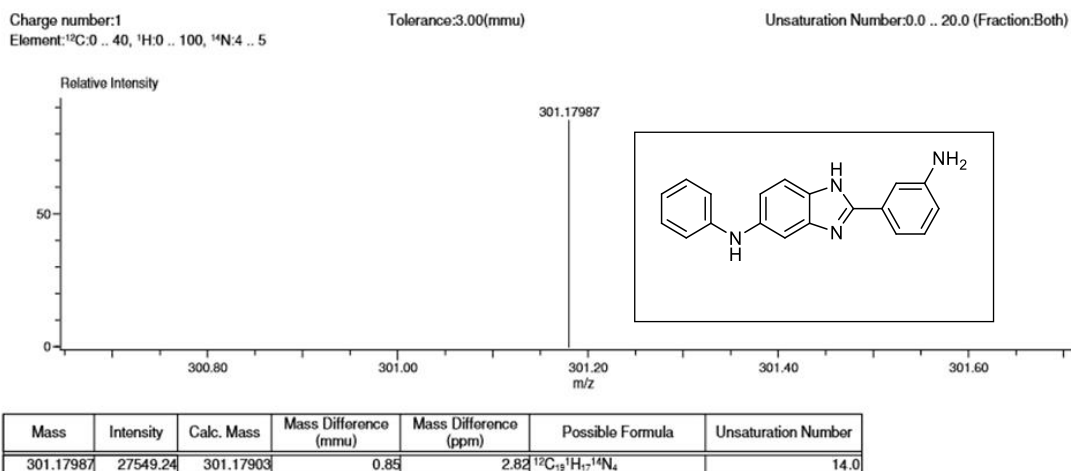
Espectro de RMN ^1H (300 MHz), 2-(2-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1*H*-benzimidazol (R)



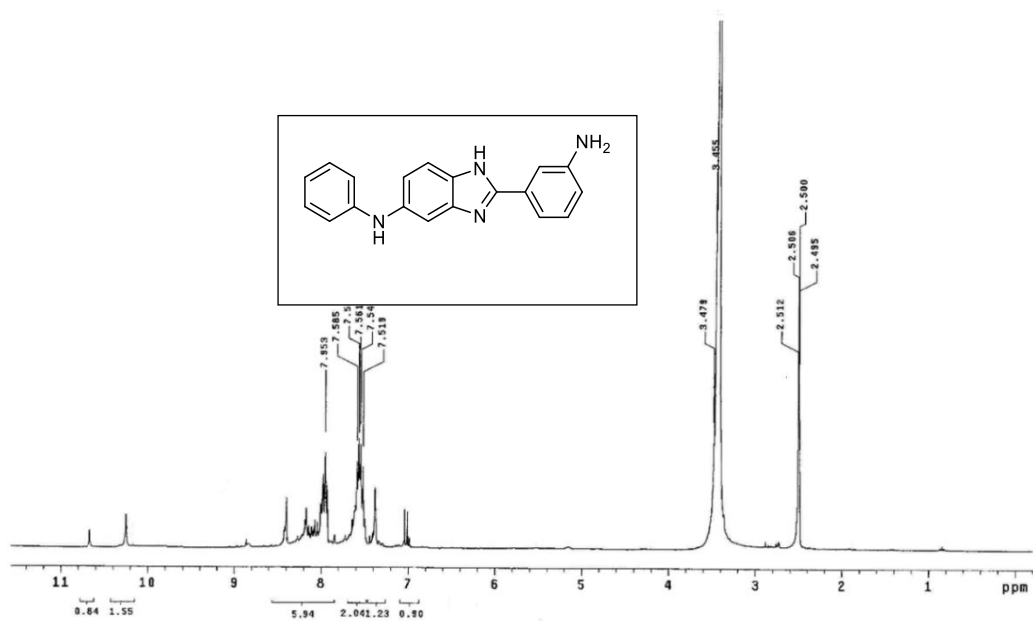
13 Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz), 2-(2-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1*H*-benzimidazol (R)



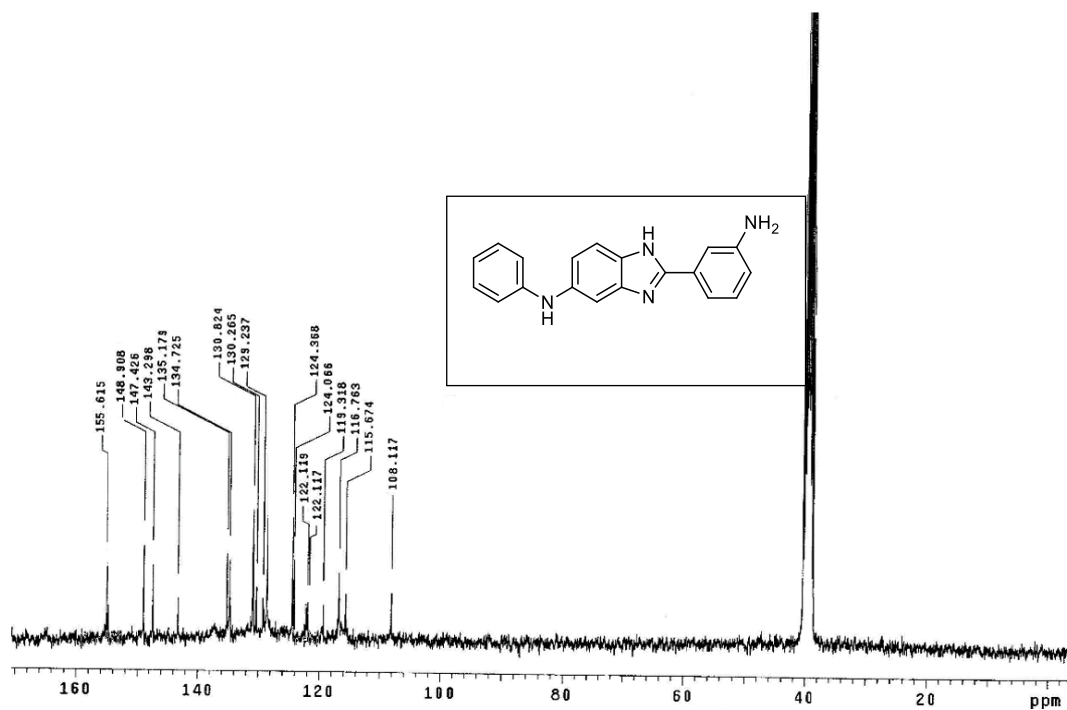
Espectro de infrarrojo, ATR, 2-(3-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (S)



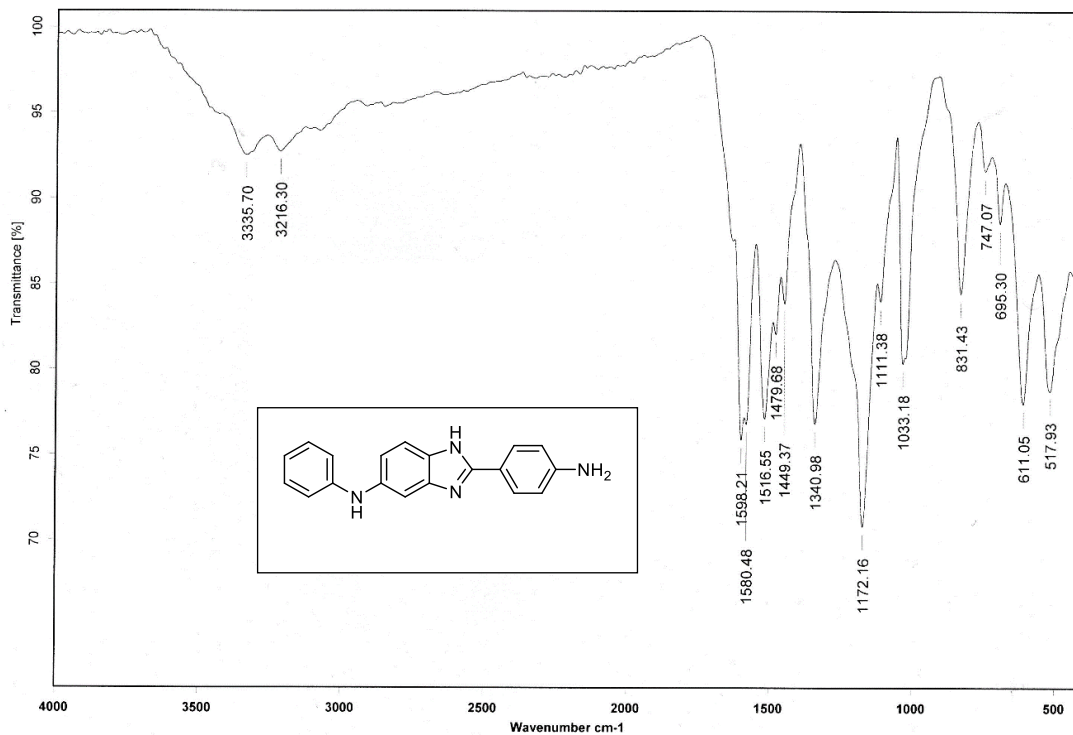
Espectro de masas, alta resolución, DART, 2-(3-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (S)



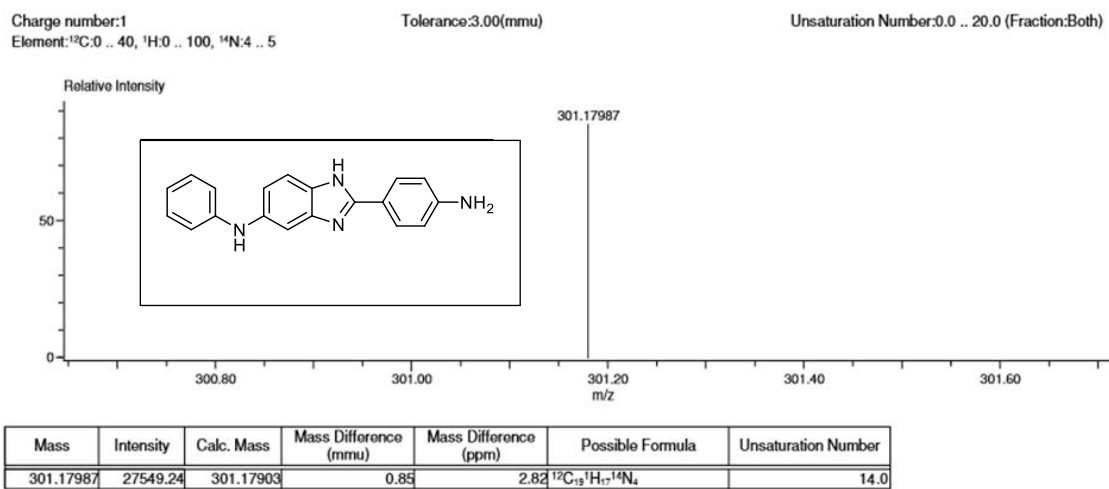
Espectro de RMN ¹H (300 MHz), 2-(3-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (S)



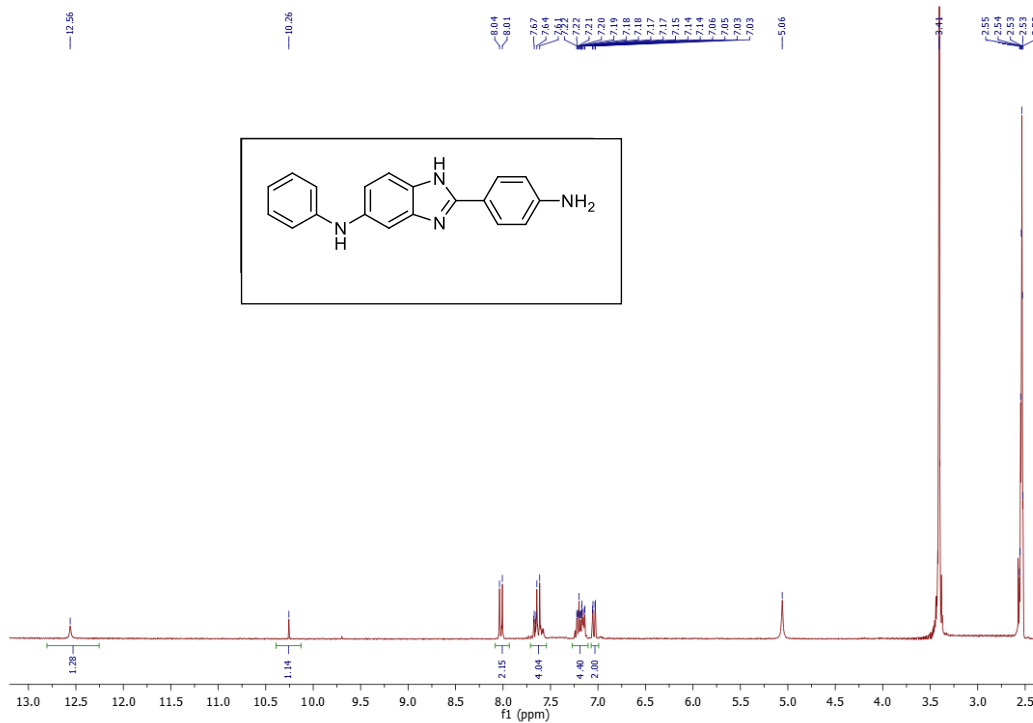
13 Espectro de RMN ¹³C (75 MHz), 2-(3-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (S)



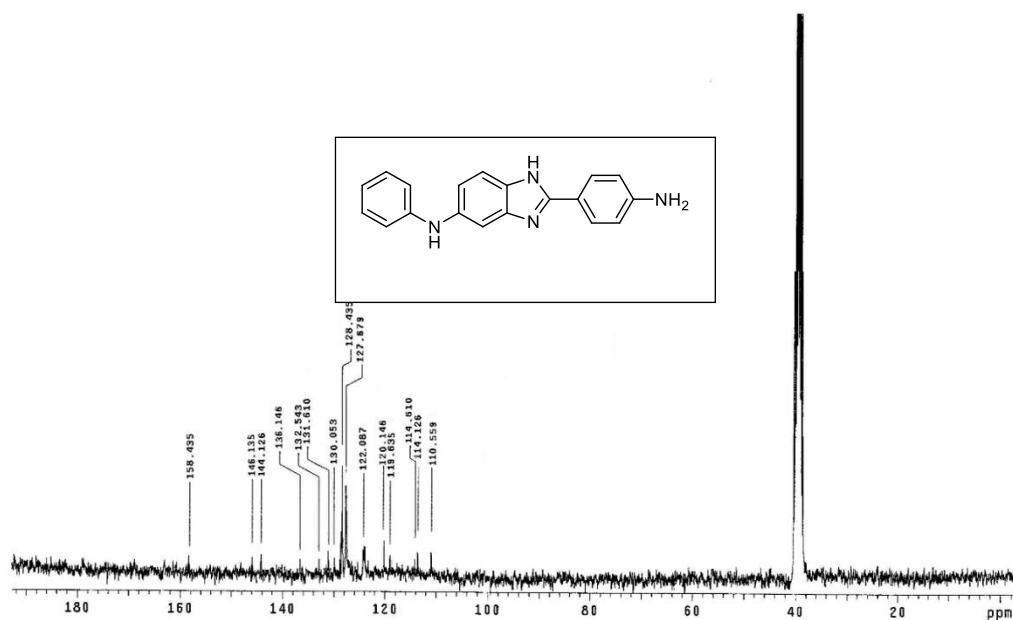
Espectro de infrarrojo, ATR, 2-(4-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (T)



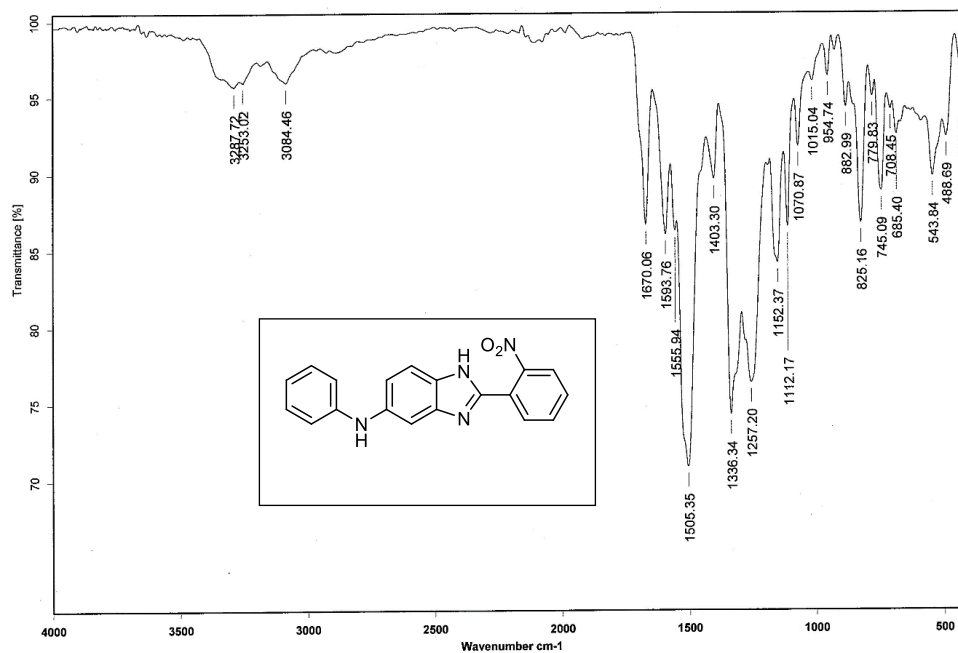
Espectro de masas, alta resolución, DART, 2-(4-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (T)



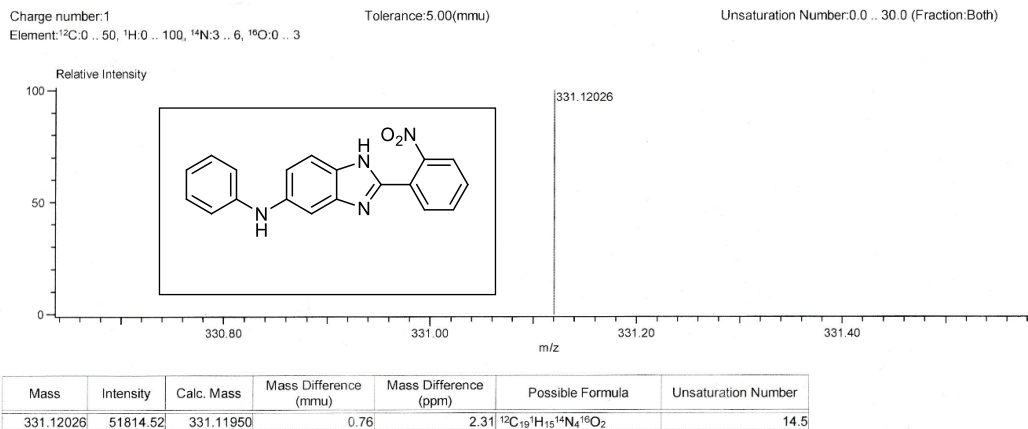
Espectro de RMN ¹H (300 MHz), 2-(4-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (T)



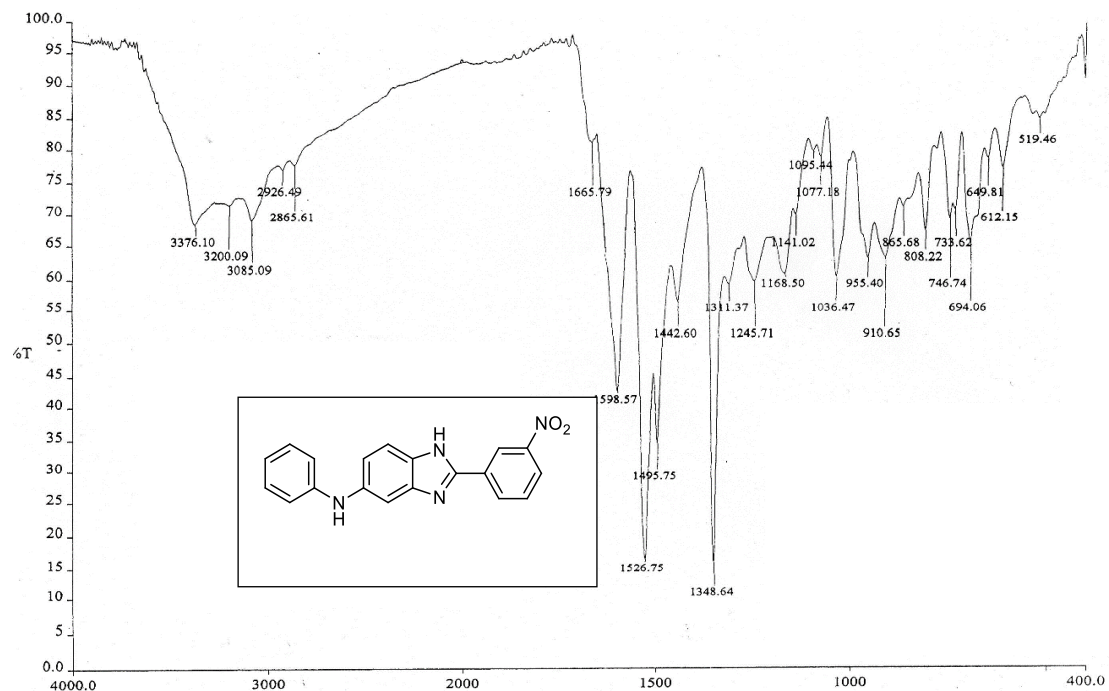
13 Espectro de RMN ¹³C (75 MHz), 2-(4-aminofenil)-5(6)-fenilamino-1H-benzimidazol (T)



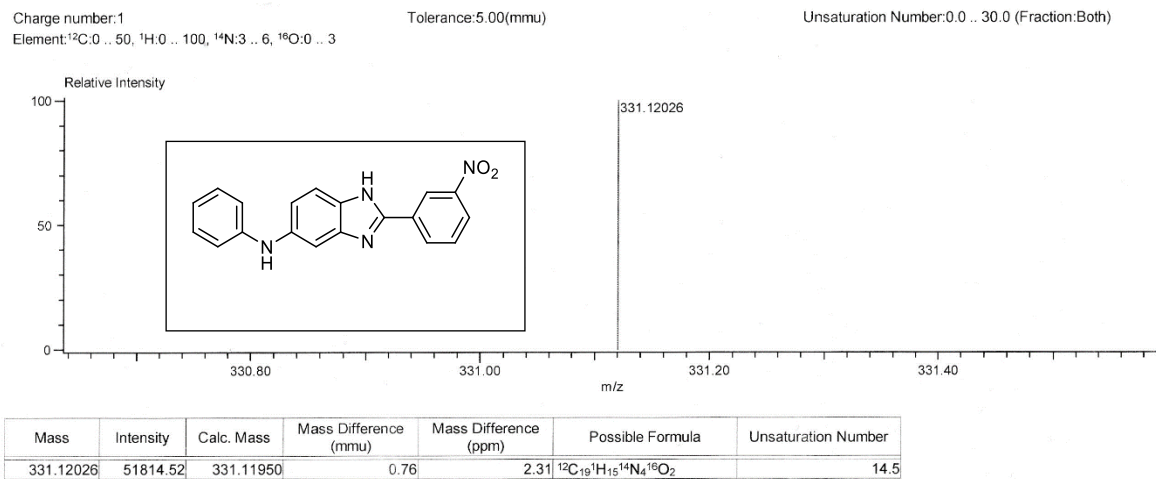
Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-fenilamino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol (U)



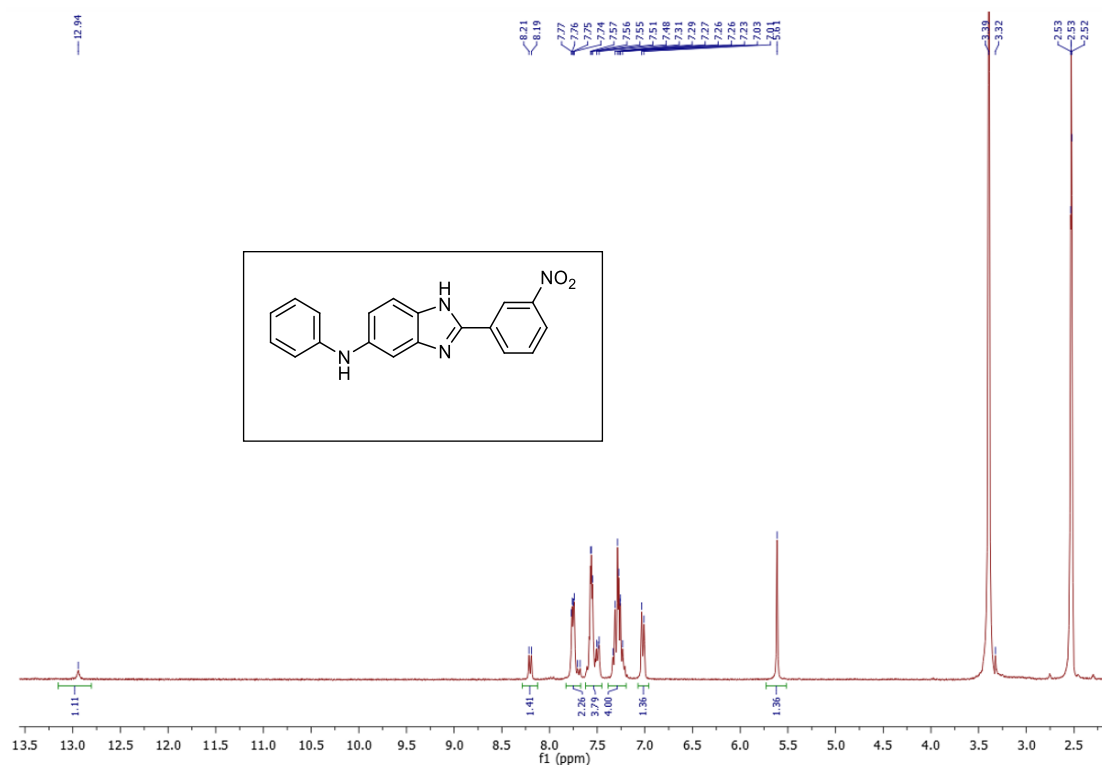
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-fenilamino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol (U)



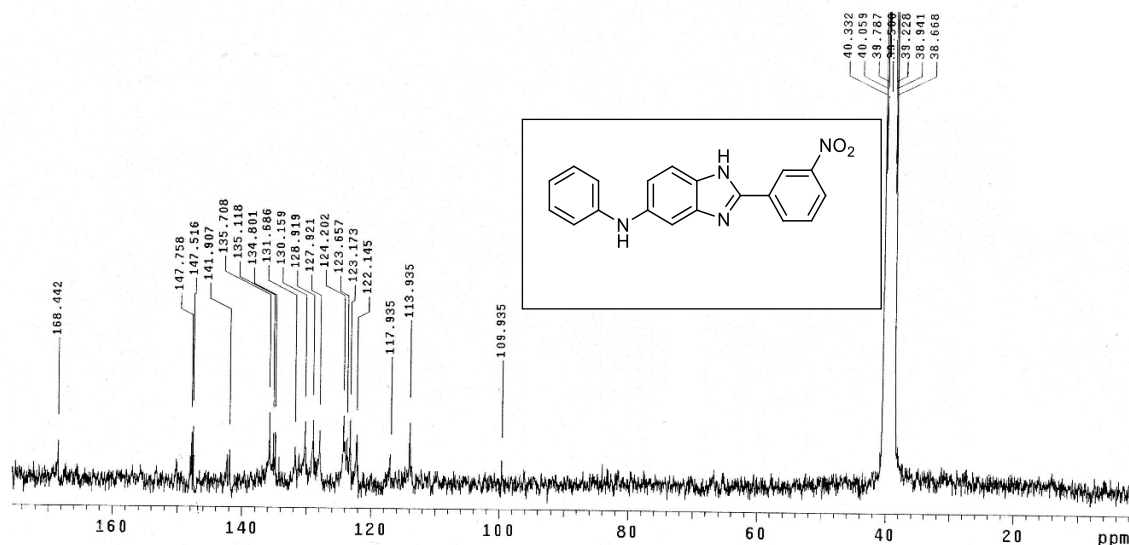
Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-fenilamino-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol (V)



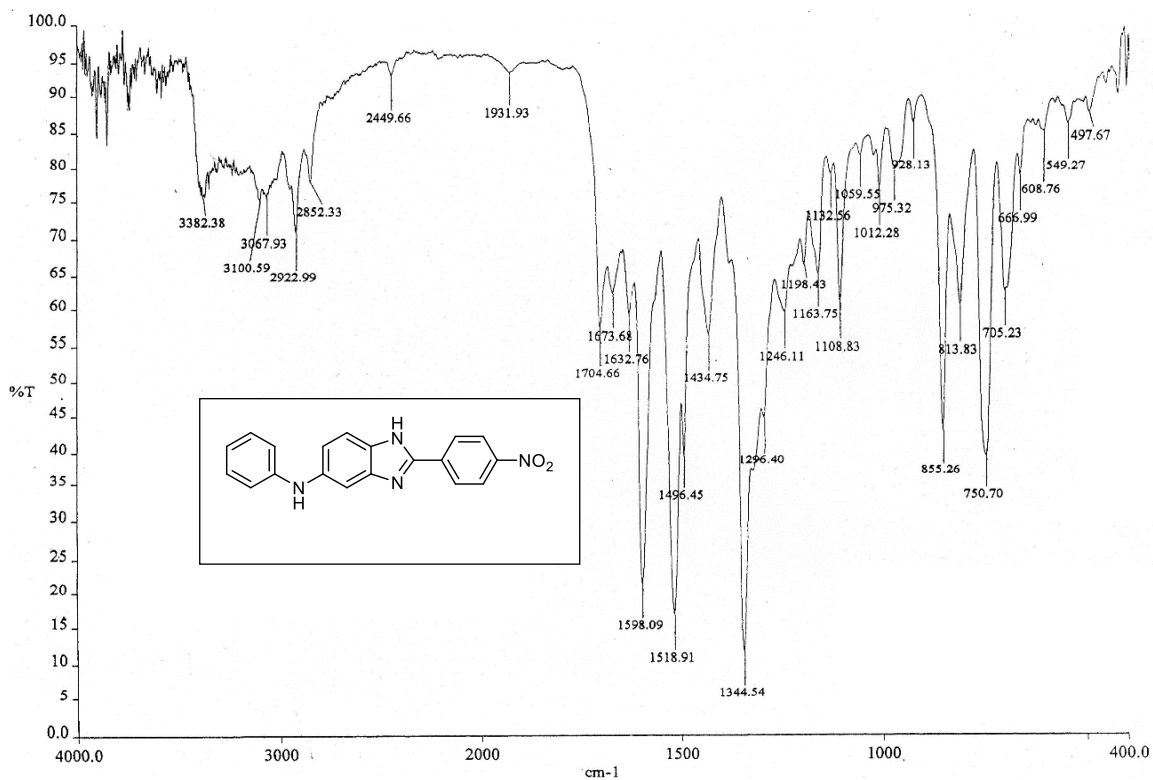
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-fenilamino-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol (V)



Espectro de RMN ¹H (300 MHz), 5(6)-fenilamino-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol (V)

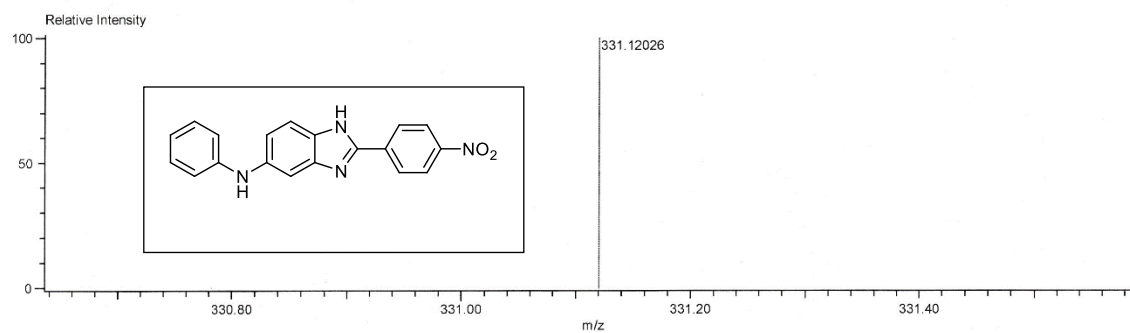


13 Espectro de RMN ¹³C (75 MHz), 5(6)-fenilamino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol (V)



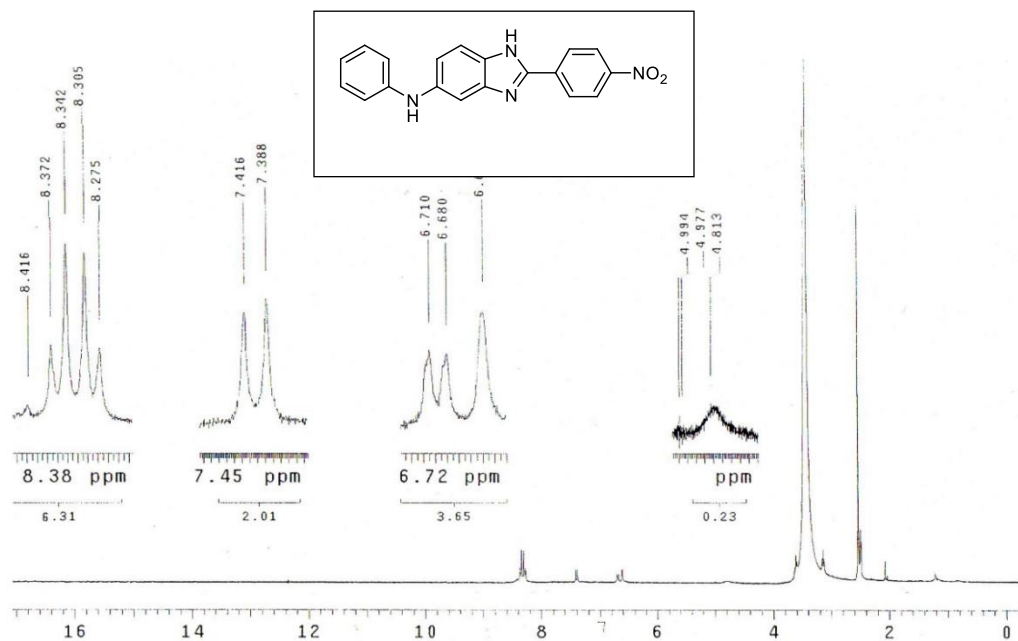
Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-fenilamino-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol (W)

Charge number:1 Tolerance:5.00(mmu) Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)
 Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 100, ¹⁴N:3 .. 6, ¹⁶O:0 .. 3

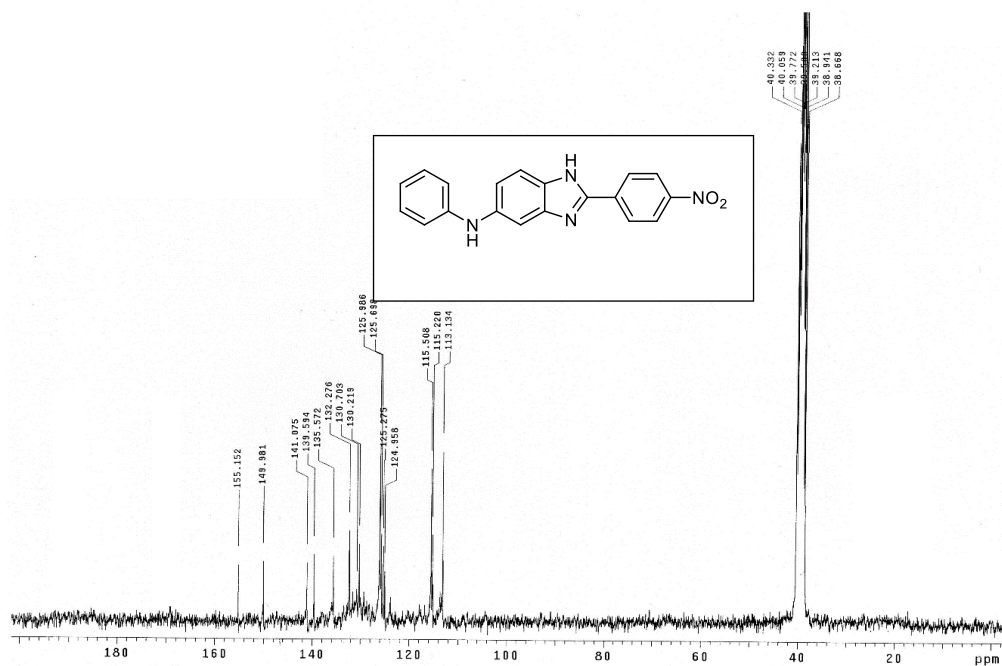


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
331.12026	51814.52	331.11950	0.76	2.31	¹² C ₁₉ ¹ H ₁₅ ¹⁴ N ₄ ¹⁶ O ₂	14.5

Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-fenilamino-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol (W)



Espectro de RMN ¹H (300 MHz), 5(6)-fenilamino-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol (W)



13 Espectro de RMN ¹³C (75 MHz), 5(6)-fenilamino-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol (W)