



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

“Síntesis de 5-amino-2-fenil-1*H*-benzimidazoles
partiendo de la 4-nitro-1,2-diamino benceno y diversos
aldehídos empleando diversas fuentes de energía y
una nueva combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido”

T E S I S

Que para obtener el título de

QUÍMICA

Presenta

p. Q. Linda Lessly Moreno González

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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

UNAM
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

ATN: LA. LAURA MARGARITA CORTÁZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

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

Síntesis de 5-amino-2-fenil-1H-benzimidazoles partiendo de la 4-nitro-1,2-diamino benceno y diversos aldehídos empleando diversas fuentes de energía y una nueva combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido

Que presenta la pasante: **Linda Lessly Moreno González**
Con número de cuenta: **308198508** para obtener el Título de: **Licenciada en Química**

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Junio de 2021.

	PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO	
	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	M. en C. Susana García Rodríguez	
1er. SUPLENTE	M. en C. Judith García Arellanes	
2do. SUPLENTE	Dra. María Olivia Noguez Córdova	

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

Agradecimientos

Al que en el principio creó los cielos y la tierra, y reposó el día séptimo de la obra que hizo, (*Gén 1:1*), Eres D-s, el que formó la tierra, el que la hizo y la compuso; no la creó en vano, para que fuese habitada la creó (*Is 45:18*), te has declarado como el Alfa y la Omega, principio y fin, dice el Señor, el que es y que era y que ha de venir, el Todopoderoso, (*Apo 1:8*), el Alto y Sublime, el que habita la eternidad, y cuyo nombre es el Santo (*Is 57:15*), Dios tuyo, el Santo de Israel, mi Salvador, (*Is 43:3*) al que vive por los siglos de los siglos (*Apo 4:9*), Al que está sentado en el trono, y al Cordero (*Apo 5:13*) y es Aquel que todo lo llena en todo (*Ef 1:23*).

Vino, pues, tu Palabra a mi diciendo: Antes que te formase en el vientre te conocí, y antes que nacieses te santifiqué, te di por profeta a las naciones (*Jer 1:5*), Porque tú formaste mis entrañas; Me formaste en el vientre de mi madre... Mi embrión vieron tus ojos, y en tu libro estaban escritas todas aquellas cosas que fueron luego formadas, sin faltar una de ellas (*Sal 139:13-14,16*) para Gloria tuya nos has creado, nos formaste y nos hiciste (*Is 43:7*), nos das el motivo de nuestra creación: para que me conozcan y crean, y entiendan que Yo mismo soy; antes de mí no fue formado D-s, ni lo será después de mí (*Is 43:10*), Porque a [tus] ojos [fui] de gran estima, [fui] honorable, y [me amaste]; diste, pues, hombres por mí, y naciones por mi vida (*Is 43:4*); pues te manifestaste a mí hace ya mucho tiempo, diciendo: con Amor Eterno te he amado; por tanto, te prolongué mi misericordia. Aún te edificaré, y serás edificada, oh virgen de Israel; todavía serás adornada con tus panderos, y saldrás en alegres danzas (*Jer 31:3-4*).

En aquel tiempo estaba sin Yeshua, alejada de la ciudadanía de Israel y ajena a los pactos de la promesa, sin esperanza y sin D-s en el mundo pero ahora en Yeshua HaMashiaj, nosotros que en otro tiempo estábamos lejos, hemos sido hechos cercanos por la sangre de Yeshua (*Ef 2:12-13*), el Cordero que fue inmolado desde el principio del mundo (*Ap 13:8*), así que, hermanos, teniendo libertad para entrar en el Lugar Santísimo por la sangre de Yeshua HaMashiaj por el camino nuevo y vivo que Él nos abrió a través del velo, esto es, de su carne (*Heb 10:19-20*) y por tu Gracia con la que me abrazaste y restauraste hasta que sea cumplida Tu obra en mí. Gracias por ser ahora mi Fuerza, Fortaleza y Refugio; ahora me Glorío en poder conocerte (*Jer 9:24*), en la oportunidad que me has dado de conocer tu Ciencia por que tus ojos velan por la Ciencia (*Prov 22: 12*) pues sin tu apoyo y dirección no sería posible escribirte estas líneas. Ahora solo vivo anhelando ser un reflejo de ti, aguardando confiada Tu Gloria Abba, Tu precioso Amor, la Fuente de Vida... sabiendo que un día te veré... **Yeshua Melech!**

Por tanto, al Rey de los siglos, inmortal, invisible, al único y sabio D-s, sea Honor y Gloria por los siglos de los siglos. Amén (*1 Tim 1:17*).

שְׁמַע יִשְׂרָאֵל יְהוָה אֱלֹהֵינוּ יְהוָה אֶחָד
בְּרוּךְ שֵׁם כְּבוֹד מְלֻכּוֹתָו לְעוֹלָם וָעֶד

A quienes a pesar de los miedos, inexperiencia y situaciones difíciles decidieron aventurarse, Gracias a D-s que los eligió para cuidarnos y puso en sus corazones amor por mi hermano y por mí, pues somos hueso de sus huesos y carne de su carne...

A Mis padres: José Francisco y María Azucena, por su gran esfuerzo del cual fui testigo desde que tengo memoria, así como el grande amor y apoyo incondicional a mi hermano y a mí en todo lo que hemos querido ser y hacer. Porque a pesar de los momentos difíciles, nos han enseñado a que la familia es primero y quien siempre estará ahí sobre de todo y a pesar de todo, que aun en las peores circunstancias, la distancia física no ha logrado que haya distancia ni separación en nuestros corazones; son y serán mi guía, motivación y ejemplo a buscar ser la mejor en lo que sea que haga. Gracias creer y por la confianza que han depositado en mí, deseo siempre verlos felices y con la paz que sólo D-s puede dar en sus corazones. Esta parte de mi vida también es producto de su valentía y esfuerzo, Con mi más sincero amor, profundo agradecimiento y honra a sus vidas, Gracias!, que el D-s de Israel los guarde, los bendiga y les dé largura de días, cubriéndoles de su Gracia y Misericordia, para que a través de su Hijo Yeshua encuentren la vida Eterna (*Jn 17*).

Con amor al que, aunque pasen los años, no dejará de ser **mi hermano: Axel Francisco**.

Por soportar y aguantar a la única de tus hermanas... agradezco a D-s por mandarte a nuestras vidas. Gracias por tu amor, apoyo, solidaridad y por enseñarme entre otras cosas a ser valiente (aunque no lo creas), sabes que siempre podrás contar conmigo, solo es cuestión de aventurarse, pues lejos de juzgar, la idea es ayudar en la medida de lo posible, y así como decía papá: como hermanos, solo nos tenemos el uno al otro; deseo que logres lo que sea que te propongas porque sé que eres capaz y creo en ti, que conozcas y vengas al que te creó en el vientre de tu madre a través de su único hijo Yeshua y así tu alma y corazón y restaurados por los méritos de Él. Por favor... Acuérdate de tu Creador en los días de tu juventud, antes que vengan los días malos, y lleguen los años de los cuales digas: No tengo en ellos contentamiento (*Ecc 12:1*). Y no olvides nunca que: en donde este tu tesoro, ahí estará también tu corazón (*Mt 6:21*).

Al último de los patriarcas, al cual, gracias a D-s que aún tengo la oportunidad de tener y conocer...

A mi Abuelo Javier Francisco. Gracias por que si yo estoy aquí es porque tú estás aquí, pues "por mi culpa" fuiste abuelo. Gracias por el esfuerzo y corazón que pones en que sigamos siendo una familia, por enseñarnos acerca del esfuerzo y dedicación, ha sido un gusto y honor ser también tu hija. No olvides lo mucho que te quiero, y tampoco qué más te quiere D-s, que Él siga trabajando contigo y te muestre su Salvación a través del único intercesor entre D-s y los hombres Yeshua hombre (*1 Tim 2:5*).

Ata aj, javer, moré... etc. **Ricardo Luna** por enseñarme la Grandeza del Amor de nuestro D-s, el Elohei Israel, Elohei Avoteinu, a través de Yeshua HaMashiaj, también por ser ejemplo y guía, por enseñarme a cuidar lo que Hashem en su infinita bondad, benevolencia y misericordia me ha dado, como está escrito: El alumno no es superior a su maestro, pero todo el que esté perfectamente instruido será como su maestro (*Luc 6:40*) Así que aún hay mucho por aprender, hacer y luchar, no con espada ni con ejército sino con el Espíritu de D-s, contra las tinieblas! (*Zac 4:6*) Agradezco al Eterno por su vida, por haberlo puesto en mi camino, o por ponerme en el suyo, al final, es la promesa que Él hizo, volver a juntarnos de todos los rincones de la tierra. También Gracias por el amor que Abba ha puesto en su corazón por estas ovejas, que aunque de repente nos sale lo carneros, no cabe duda que: Nadie tiene mayor amor que éste, que uno ponga su vida por sus amigos (*Jn 15:13*). No pensé que de esta manera tan poco común se cumpliera el deseo de tener un hermano mayor, siempre estará presente ese primer día hablando de un posible licuado o agua de jícama y un cigarro... Gracias por Todo su apoyo sin el cual, muy probablemente, no estaría escribiendo esto; que el D-s de nuestros padres Avraham, Yitzak y Yacob le bendiga, y le siga usando para su obra, hasta que cumpla su propósito en Ud. **B"H!**

En orden de aparición:

A **Ángeles Torres**, que aunque a veces pareciera que lo quisiéramos evitar, el D-s de los cielos, ha tenido desde el principio de los tiempos un perfecto plan en el que nos ha involucrado, pues quien pensaría que el reprobado tantas veces las materias de Orgánica nos haría coincidir para toda la Eternidad sólo El transforma la maldición en Bendición. Gracias por arriesgarte a pesar de todo, ahora como sabemos: no es por obras, si no por el que llama. Y B"H fuimos del mismo rebaño y decidimos atender a ese llamado, a la voz del Buen Pastor. Agradezco a D-s por ponerte en mi camino y por usarte desde el primer momento en que ha decidido hacerme volver al Camino. Que el D-s Eterno siga trabajando en tu vida como hasta el momento, mientras te sigas dejando moldear y apartes de ti el miedo y la duda. Pues D-s ha prometido ser fiel y estar con nosotros hasta el fin de los días. Gracias por ser mi hermana, amiga, compañera, apoyo, enfermera, etc. que en otro tiempo no conocí, con amor, cariño y admiración, pues definitivamente de ti también he aprendido y he recibido más de lo que yo en algún momento he podido hacer por ti. Por ello sabes que, medio loquita a veces, pero aquí está tu ajot a la orden, te quiero mucho 😊 .

A **Francisco Barrera**, que aunque nos conocíamos desde tiempo atrás y hasta nos caíamos mal, y con motivos de sobra... pues te dejábamos tirado con los reportes y tareas, (disculpe Ud.!), o luego tus risas no dejaban dormir en el camino a Torreón en un viaje de 12 h. Pero a pesar de todos esos pormenores, D-s nos trajo a sus pies a través de Yeshua, cosa que siempre agradezco, y fue cuando nuestros ojos fueron abiertos, nos fue quitado ese velo, y vimos La Luz!, las cosas de distinta manera, nos reconocimos como hermanos y después de superar al inicio pruebas y obstáculos juntos, llegamos hasta el día de hoy por tanto también agradezco tu esfuerzo y valentía, también por ser maestro y amigo, por siempre buscar la unidad y hermandad así como el bienestar de todos; me llena de alegría saberme tu ajot, sabes que: conmigo puedes contar en lo que se necesite, solo es cuestión de externarlo. Que el D-s de nuestros Padres te Bendiga grandemente.

A Jessica González, porque de igual manera la hermandad es eterna, y la prueba de ello es que, aunque de vista, te conocí desde que íbamos en el CCH, pero dada nuestra naturaleza humana, no conocemos el futuro, pero el D-s Eterno si lo sabe!, y es por ello que tiempo después nos preparó y nos reunió, para Gloria suya, y para conocerle, pero es un hecho que muchas veces el tiempo pasa muy rápido y se vuelve muy corto!, pues a pesar de que compartimos varios años, pues las circunstancias se tornaron diferente, pero eso no impide que siga deseando tu pronto retorno al Camino, sabiendo de antemano el gran amor y potencial que D-s ha puesto en ti para honra de Él, Gracias por el tiempo, por los aprendizajes y experiencias compartidas que han sido de mucho valor y guardo con cariño, también por el apoyo de su momento y de igual forma en lo que esté en mis manos con gusto puedes contar con ello. Creo que hablo por todos: te queremos mucho.

A Alejandro Martínez que le puedo decir joven... simplemente doy Gracias a D-s por tu vida, aunque ya me lo has preguntado, pero te confirmo que: no me arrepiento de haberte conocido, y no por decisión propia, si no que D-s en su Inmensa Sabiduría decidió que así fuera, El decidió poner en nuestros corazones el arrepentimiento y nos ha hecho parte de esta bonita familia y nos ha injertado en el Olivo natural. Y es que a pesar de todo lo que pasamos, de los obstáculos y dificultades, hemos aprendido grandes lecciones, las cuales ahora nos toca conservar para honrar al Padre y darle frutos, así también lo que de Gracia recibimos, de Gracia darlo con aquellos que han de venir, y como fuimos consolados ahora consolar a otros, definitivamente D-s a quien ama corrige (*Prov 3:12*), y confío en que así seguirá siendo, solo hay que dejarse un poquito. Me da gusto que sigas creciendo en varios aspectos, pero sobre todo no le quites a D-s el primer lugar en tu corazón. Gracias también por el apoyo y la paciencia para ayudarnos con analítica, de igual manera si en algo soy de utilidad adelante, no dudes en decirlo que con gusto y cariño ahí estará tu ajot.

A Norma y Thalía Rojas, las menciono al mismo tiempo, porque al mismo tiempo nos conocimos en aquel controversial estudio de Lucas 4, donde para variar causo conmoción, por lo que luego nos andan corriendo de todos lados, pero Baruj Hashem! (*Mt 5:11-12*).... esto porque, creo que nunca imaginamos hasta donde llegaríamos y todo lo que aprenderíamos y viviríamos juntas en esta gran familia de D-s , Gloria a D-s porque somos la evidencia de las promesas del Padre y de que Él vive!. Esperemos sean muchas más “muégano aventuras” las que Abba nos permita vivir para seguir aprendiendo y seguir siendo perfectibles como hasta el momento buscamos. Gracias por compartir con esta familia lo que D-s ha puesto en sus corazones, ha sido de gran bendición sus vidas, también que gracias a Él somos ajaiot!, de igual manera mi amor y cariño para ustedes.

A todos los familiares que de manera directa e indirecta contribuyeron a mi formación no sólo profesional si no personal: **Azalia, Karely, Alexis, Regina, Caín, Alheli, Rendy, Abdiel, Ian, Felipe, Mosi, Pedro, Liz, Luis, Vero, Angel**, etc. Por compartir su amor y apoyo así como sus enseñanzas, pues aun de los más pequeños siempre se aprende, espero poder seguir siendo de ayuda para todos Uds., los amo grandemente y agradezco a D-s por la vida de cada uno de Uds. Gracias por ser la familia que siempre apoya, motiva e inspira.

Lucy, Xóchitl, Viry y toda la familia Cruz y a la familia “Xochipilli”, por enseñarme mi segunda vocación, Gracias por la oportunidad, pero sobre todo por el apoyo y amistad para con mi familia y conmigo durante todos estos hermosos años de amistad y compañerismo. Como bien dijo Xochitl: “somos familia”, y como un día lo expreso Viry: “sólo nos falta cambiarnos el apellido”. Los quiero mucho y gracias a D-s porque en su perfecto plan decidió cruzar nuestros caminos, deseo así siga siendo por muchos años más, así lo quiera Él.

Elias, Arturo y Laura por las risas y aventuras que en su momento nos alegraban y confortaban, también por las enseñanzas que recíprocamente tuvimos, ¡Gracias!, por su bonita y valiosa amistad que a pesar de muchas cosas ha permanecido.

Agradecimientos académicos

Al **Dr. José Guillermo Penieres Carrillo** por la gran oportunidad que ha dado, no solo a mí, sino a muchos de mis compañeros a lo largo de varios años de trayectoria y de ardua labor; para ser partícipes y miembros de este gran equipo de trabajo. Así mismo nos ha apoyado para aprender de la Química Orgánica, pues varios conocimos de todos estos proyectos que trabaja a través de las clases de Orgánica 4, por ejemplo además de otras materias. Así también la Química Verde la cual promueve. Gracias por el apoyo y enseñanzas brindadas a lo largo de este tiempo.

A el cuerpo de sinodales, **Dr. René Miranda, Dr. José Guillermo Penieres, M. en C. Susana García Rodríguez, M. en C. Judith García Arellanes, Dra. Olivia Noguez**. Por su experiencia, consejos, guía y apoyo para la conclusión de este trabajo, así como el apoyo brindado en durante el desarrollo de este proyecto, ¡Gracias!

Al **Dr. Hulme Ríos Guerra** Gracias por el apoyo brindado a este equipo de trabajo durante todo el tiempo del desarrollo de este y más proyectos, también gracias por los conocimientos compartidos durante clases a través de diferentes materias que ha impartido, pues siempre nos ha impulsado a ser mejores alumnos. Como siempre, con su experiencia, sus consejos, dedicación y observaciones puntuales han sido de mucha ayuda.

Al **Dr. Fernando Ortega** muchas gracias por compartir de sus conocimientos durante las materias de Orgánica, también en la materia de Organometálica, pues a pesar del esfuerzo, a varios de nosotros, que se nos hacían complicados los temas, gracias a sus explicaciones logramos digerirlas mejor y debido a esas aparentemente “pequeñas” contribuciones, en conjunto, logran que se concreten metas y sueños como el que se ésta cumpliendo en este trabajo de tesis, ¡Gracias!

A los compañeros de carrera y laboratorio: **Isabel, Diego, Octavio, Carlos, Jonathan, Oscar Antonio, Osvaldo, Fernanda, Pablo, Jalil**, Gracias por las aventuras de su momento así como los aprendizajes que mutuamente pudimos compartir.

Se agradecen los apoyos financieros a la **DGAPA-UNAM** al proyecto **PAPIIT IN218515** y a la **FES Cuautitlán** al proyecto **PIAPI2039**.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

a.r.	Abundancia relativa
°C	Grados Celsius
¹³C-RMN	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C
¹H-RMN	Resonancia magnética nuclear de ¹ H
Ccf	Cromatografía en capa fina
cm	Centímetro
d	Señal doble
δ	Desplazamiento químico (ppm)
DART	Análisis Directo en Tiempo Real (Direct Analysis in Real Time)
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
h	Horas
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
M⁺	Ión molecular
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
mol	Mol
p.f.	Punto de fusión

ppm	Partes por millón
R	Sustituyente (alquilo o arilo)
s	Señal simple
SNAr	Sustitución Nucleofílica Aromática
T	Temperatura
t	Señal triple
TMS	Tetrametilsilano
US	Ultrasonido
W	Watts

ÍNDICE

1.0 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 GENERALIDADES.....	2
1.1.1 Química Verde.....	2
1.1.2 Los 12 principios de la Química Verde.....	2
1.2 MÉTODOS ALTERNOS PARA ACTIVAR UNA REACCIÓN.....	4
1.2.1 Espectro electromagnético.....	5
1.3 MICROONDAS.....	5
1.3.1 Aplicaciones de microondas en síntesis orgánica.....	6
1.4 INFRARROJO.....	7
1.4.1 Fundamentos de infrarrojo.....	7
1.4.2 Aplicación en síntesis orgánica.....	8
1.5 ULTRASONIDO.....	9
1.5.1 Fundamento del ultrasonido.....	9
1.5.1.1 Cavitación.....	10
1.5.2 Aplicación en síntesis orgánica.....	11
1.6 REFERENCIAS.....	12
2.0 ANTECEDENTES.....	14
2.1 Benzimidazoles.....	14
2.1.1 Usos de benzimidazoles.....	16
2.1.1.1 Antiparasitarios.....	17
2.1.1.2 Antifúngicos.....	18
2.1.1.3 Anticancerígeno.....	18
2.1.1.4 Antiulcerosos.....	19
2.1.1.5 Antihipertensivo.....	20

2.1.1.6 Antialérgicos.....	21
2.1.1.7 Anticoagulante.....	21
2.1.1.8 Antidiabético.....	22
2.1.1.9 Analgésico.....	22
2.1.1.10 Antibacteriano.....	23
2.1.1.11 Antipsicótico.....	23
2.1.1.12 Antiemético.....	23
2.1.1.13 Antiinflamatorio.....	24
2.1.1.14 Antiviral.....	24
2.1.2. VIAS DE SINTESIS.....	24
2.1.2.1 A partir de 1,2-diaminoarenos y diversos grupos carbonilo.....	25
2.1.2.2 A partir de 1,2-diaminoarenos y diversos grupos tio-carbonilo.....	26
2.1.2.3 A partir de 1,2-diaminoarenos y haluros de cianógeno y cianamidas.....	26
2.1.2.4 A partir de 1,2-diaminoarenos y ácidos carboxílicos.....	27
2.1.2.5 A partir de 1,2-diaminoarenos y diversos aldehídos.....	29
2.1.2.6 A partir de 1,2-diaminoarenos y grupos imidato.....	30
2.1.2.7 A partir de formación de bases de Schiff.....	32
2.1.2.8 A partir de derivados de 2-nitroanilinas.....	33
2.1.2.9 A partir de la ciclación de amidinas.....	36
2.1.2.2 REFERENCIAS.....	38
3.0 HIPÓTESIS.....	41
4.0 JUSTIFICACIÓN.....	42
5.0 OBJETIVOS.....	43
5.1 Objetivo general.....	43
5.2 Objetivos particulares.....	43

6.0 ESQUEMA GENERAL DE REACCIÓN.....	44
7.0 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	45
7.1 Material y equipo.....	45
7.2 Equipos experimentales.....	45
8.0 SÍNTESIS GENERAL DE BENZIMIDAZOLES.....	48
9.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	48
10.0 CONCLUSIONES.....	52
11.0 PROSPECTIVAS.....	53
12.0 DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS BENZIMIDAZOLES OBTENIDOS.....	54
13.0 ANEXOS.....	58

1.0. INTRODUCCIÓN

Desde sus comienzos la actividad química ha venido a contribuir al desarrollo de la humanidad, desde las actividades más básicas como la fermentación de los zumos de las frutas para obtener alcohol, hasta procesos más complejos como lo son la minería, la petroquímica y la síntesis y producción de fármacos, destinados a mejorar la calidad de vida de la humanidad, por lo que no es casualidad que se note un incremento en la esperanza de vida de las personas a lo largo y ancho del globo.

Es incuestionable el papel que ha tenido el estudio y ejercicio de la química en todas sus áreas para el desarrollo de la humanidad, sin embargo, nada de esto es gratis. Hay un costo y éste se ve reflejado en algo más que dinero, horas-hombre dedicadas a la investigación o a la producción, o la cantidad de infraestructura invertida en la industria y a la investigación química; ese costo es el daño que por medio de estas acciones se genera en el ambiente.

Es en este contexto que se presenta el presente trabajo, en el que se expone la síntesis de benzimidazoles utilizando un solvente "verde" y una fuente de energía alternativa, en el marco de la "Química Verde", una metodología cuyo objetivo es reducir o eliminar el impacto negativo que tiene el desarrollo de la síntesis orgánica en el medioambiente.

1.1 GENERALIDADES

1.1.1. 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 en el 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, denominado Química Verde.^{1,2} 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.

1.1.2. Doce principios de la Química Verde

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 1.1 y se expresan a continuación.³



Figura 1.1. 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 y reutilizables posibles, 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 una monitorización 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.⁴

1.2. MÉTODOS ALTERNOS PARA ACTIVAR UNA REACCIÓN

La mayoría de los procesos químicos utilizan fuentes de energía térmica a partir de combustibles fósiles, lo cual ocasiona una gran emisión de gases de efecto invernadero. El objetivo principal de las energías alternas es disminuir los tiempos de reacción, para 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 se 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.

1.2.1. 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 rangos aproximados de frecuencia, longitudes de onda y energías promedio (tabla 1).⁵

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}

1.3. 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 1.2), 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 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.⁶ Algo similar es lo que ocurre cuando se emplea la radiación del infrarrojo ya que ésta penetra hacia el seno de la reacción.

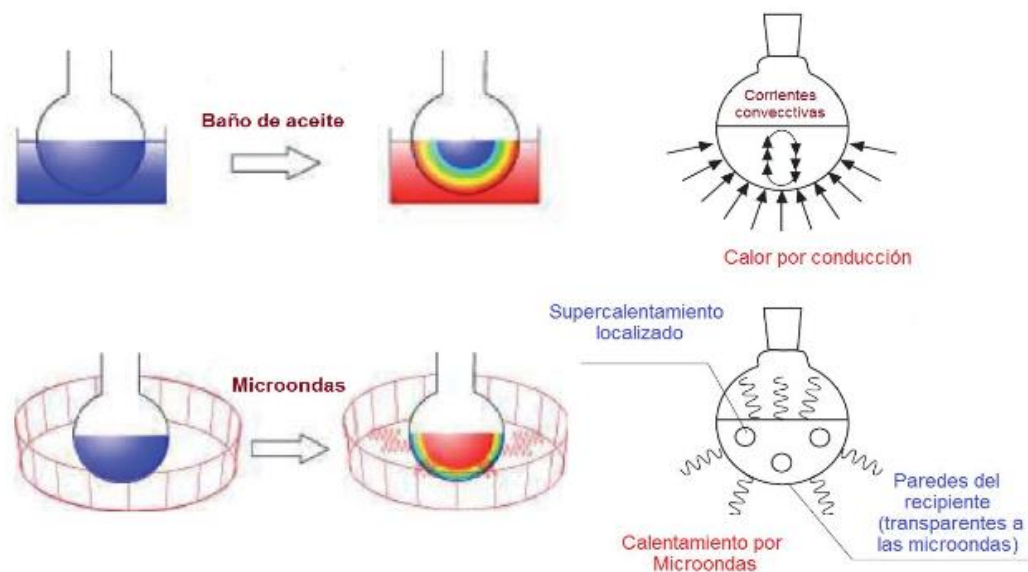
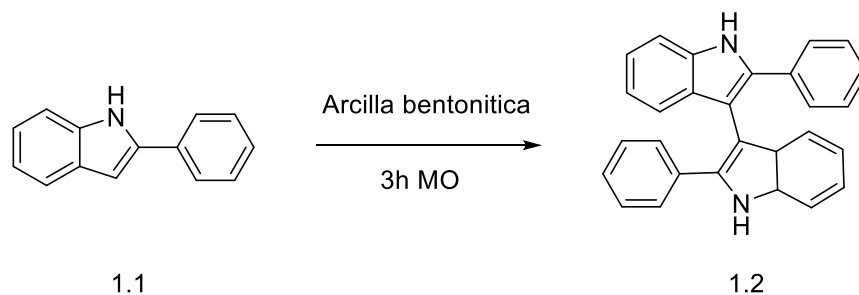


Figura 1.2. Mecanismo de calentamiento de una sustancia convencional y microondas.⁶

1.3.1. Aplicaciones de microondas en síntesis orgánica

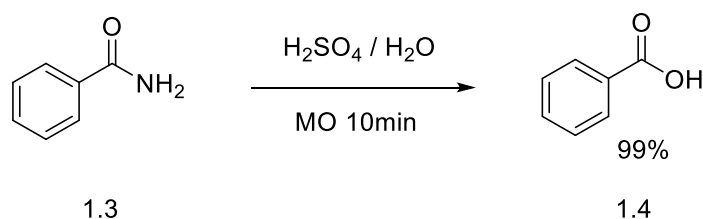
En el esquema 1.1 se observa una reacción que consistió en la dimerización de 2-fenilindol, empleando arcilla bentonítica como medio de reacción y energía de microondas como fuente de activación, la cual se llevó a cabo en un periodo de tres horas obteniendo un rendimiento del 31%. Esta misma reacción se realizó de forma convencional con agitación, en un periodo de seis horas con un rendimiento del 13%.⁷



Esquema 1.1. Dimerización de 2-fenilindol

En el esquema 1.2 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%.⁸



Esquema 1.2. Hidrolisis de benzamida.

1.4. INFRARROJO

1.4.1. Fundamentos de infrarrojo

El infrarrojo (IR) tiene asociada una menor energía comparada con la luz visible.⁹ 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 (MW IR) 2000-4000 nm
- c) IR lejano (LW IR) 4000-10,000 nm¹⁰

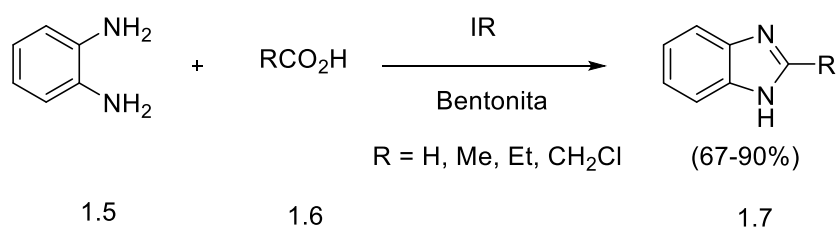
Este tipo de radiación es capaz de generar diversos tipos de movimientos (rotación y vibración) internos en moléculas orgánicas; la mayoría de la materia en los diferentes estados físicos, tiene la capacidad de interactuar con la radiación infrarroja, esto debido a la excitación vibracional de sus electrones 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.¹¹

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.⁹ 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.¹², 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.

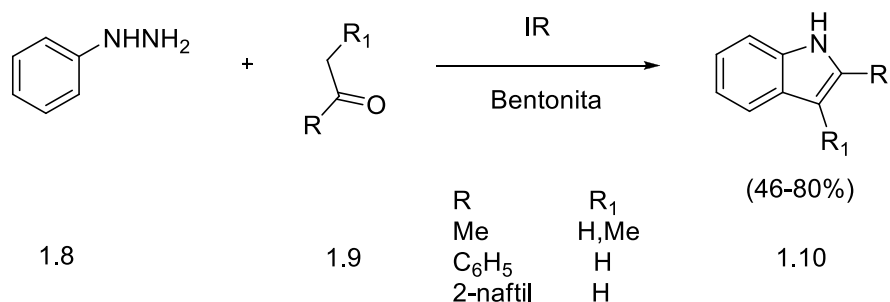
1.4.2. Aplicaciones en síntesis orgánica

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



Esquema 1.3. Obtención de benzimidazoles.

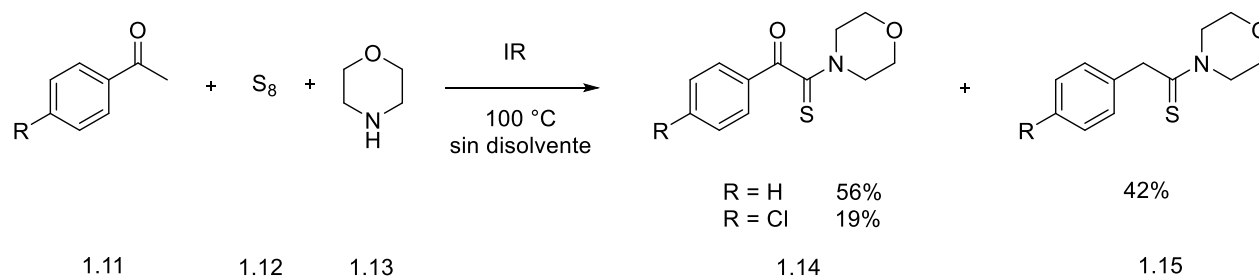
En el esquema 1.3 se muestra un ejemplo de síntesis de benzimidazoles. Este es un método verde en el cual se utiliza una arcilla natural como catalizador, soporte y medio de reacción (sin uso de disolvente en la mezcla de reacción), empleando irradiación de IR-cercano como fuente de activación y con buenos rendimientos.¹³



Esquema 1.4. Síntesis de índoles.

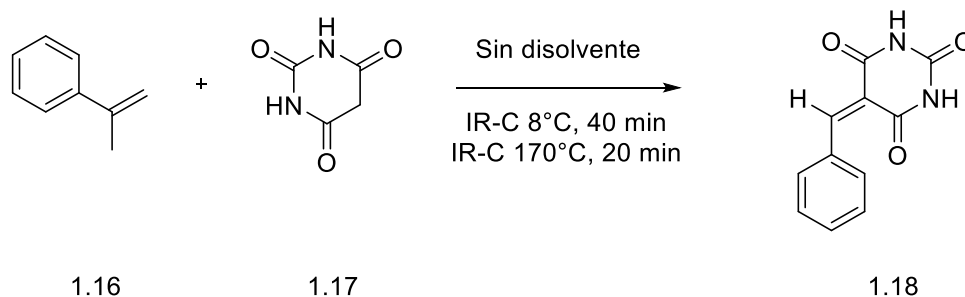
En el esquema 1.4 se ejemplifica la obtención de índoles como una modificación al clásico método de Fisher. En esta reacción se utiliza el IR-cercano como fuente de activación y bentonita como catalizador de Lewis, soporte y medio de reacción, obteniéndose moderados a buenos rendimientos.¹⁰

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 1.5 se emplea un tubo de ensaye con tapa como recipiente de reacción y no se utilizan solventes, produciéndose la reacción en masa. Los rendimientos que se obtienen bajo estas condiciones son moderados y mejores con los reportados para las α -cetotioamidas.¹⁴



Esquema 1.5. Síntesis de tioamidas

En el esquema 1.6 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.¹⁵ 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 1.6. Comparación de reacciones de acuerdo al tipo de radiación de IR.

1.5. ULTRASONIDO

1.5.1. Fundamento del 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)

1.5.1.1. Cavitación

El ultrasonido de baja frecuencia provoca el fenómeno de cavitación, este fenómeno puede alterar las propiedades tanto físicas como químicas de la materia.¹⁶

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 de °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.¹⁷ En la Figura 1.3 se muestra el 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.

1.5.2. Aplicaciones en síntesis orgánica

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

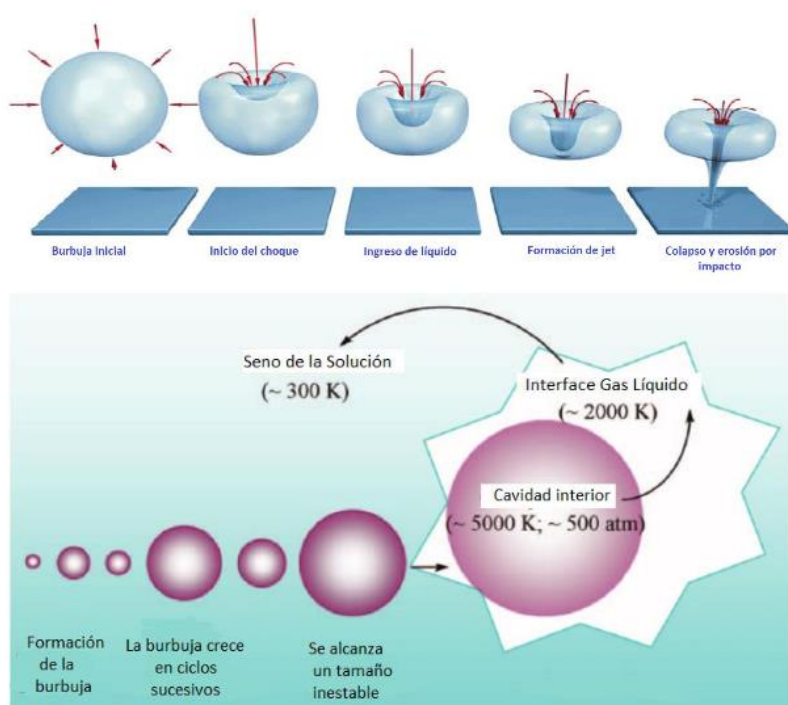
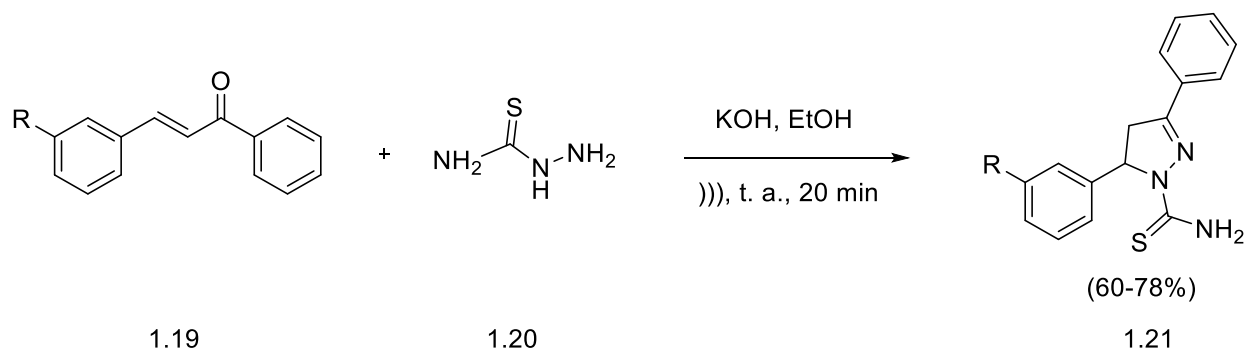
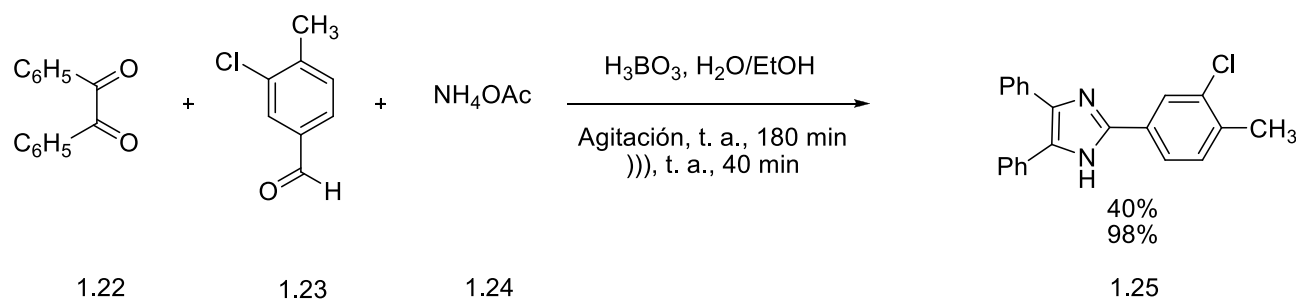


Figura 1.3. Fenómeno de cavitación.



Esquema 1.7. Síntesis de un derivado de pirazol.

En el esquema 1.7 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.¹⁷ Los rendimientos y la pureza del producto son altos.



Esquema 1.8. Síntesis de un derivado de imidazol.

En el esquema 1.8 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).¹⁸

1.6. REFERENCIAS

1. - Le Bozec, L.; Moody, C. J., *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 639-641.
- 2.- <http://www.ugr.es/~quiorred/qverde/intro.htm> (Consultado 7-mayo-2020).
3. - Anastas, P. T., Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and practice*, NY: Oxford University Press, **1998**.
- 4.- Meléndez, C., Camacho, A., *Synthesis*. **2008**, *45*, 2-5.
- 5.-http://recursos.salonesvirtuales.com/wp-content/uploads/bloques/2012/07/espectro_electromagnetico.pdf página 16 (Consultado 30 mayo 2020).
- 6.- Aradilla, D.; Oliver, R.; Estrany, F. *La Química de la radiación de microondas*. **2009**, *55*, 56.
- 7.- Damián, I; Tesis de Licenciatura: *Dimerización de indoles mediante el empleo de arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción*. **2015**, UNAM, FESC.
8. - Gedye, R., Smith, E., Westaway, K., *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 17-26.
- 9.- <http://sistemas.fciencias.unam.mx/~fam/EsRaman.pdf> (Consultado 29-mayo-2020).
- 10.- Escobedo, R., Miranda, R., Martínez, J., *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 453-456.
- 11.- Frontal, B. *El espectro electromagnético y sus aplicaciones*, Mérida, Escuela Venezolana para la enseñanza de la Química, **2005**, *6*, 79-81.
12. - Derrick, M. R., Stulik, D., Landry, J. M., *Infrared Spectroscopy in Conservation Science* **1999**. The Getty Conservation Institute. Los Ángeles, CA. Pág. 11
- 13.- Penieres, C. G., Bonifas, A. I., López, C. J. G., García, E. J. G., Álvarez, T. C. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2191-2193.
- 14.- 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*, 567-571.
- 15.- Miranda, R., Noguéz, O., Velazco, B., Arroyo, G., Penieres, G., Martínez, J., Delgado, F. *Educación Química* **2009**, 422-425.
- 16.- http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lia/acevedo_1_ap/capitulo3.pdf Consultado 28 de mayo 2020.
- 17.- Pizzuti, L., Franco, M., Flores, A., Quina, F., Pereira, C. Recent Advances in the ultrasound-assisted synthesis of azoles, *Green Chemistry - Environmentally Benign Approaches* **2012**, Pág. 81.

18. - Shelke, K. F., Sapkal, S. B., Sonar, S. S., Madje, B. R., Shingate, B. B., Shingare, M. S., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2009**, *30*, 1057-1060.
19. - Lancaster, M. *Green Chemistry an introductory text*. Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK. **2002**. RSC paper backs. pp. 6-7,130.
- 20.- Ingold Franco, M. Tesis de Licenciatura: *Una reacción multicomponente en Química Verde aplicada a la síntesis de análogos bioactivos de Tocoferol*. **2013**, UR, Montevideo. Pág. 16, 17.
21. - Ugi, I; Dömling, A; Hörl, W. *Endeavour*, New Series, **1994**, *18*, 115-122.
22. - Dömling, A; Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3173.
23. - Sweet, F., Fissekis, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7841-7843.
24. - Reichardt, C., *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3ra Edición, Wiley-VCH, Weinheim **2003**.
- 25.- Penieres, G., Soto, V., Álvarez, C., García, O., García, J. G., *Heterocycl. Commun.* **1998**, *4*, 31–32.

2.0. ANTECEDENTES

2.1. Benzimidazoles

El benzimidazol (**2.3**) es un compuesto planar, heteroaromático y bicíclico de seis miembros en el que el anillo de benceno (**2.1**) se fusiona a las posiciones 4 y 5 del anillo de imidazol (**2.2**),^{1,2} como se ilustra en la Figura 2.1

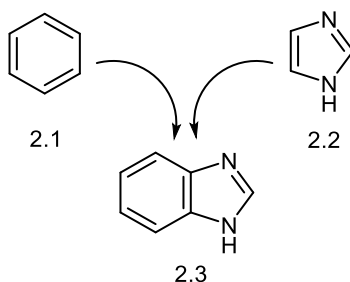
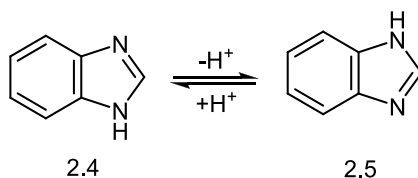


Figura 2.1: Estructura molecular de **2.3**

Este importante grupo de compuestos ha encontrado aplicaciones en varios campos, de lo cual se hablará más adelante. Esta molécula posee un equilibrio tautomérico bien conocido, que se da cuando el hidrógeno unido al nitrógeno en posición 1 del anillo, tautomeriza fácilmente,^{1,3,4} como se observa en el esquema 2.1. Cuando la estructura presenta sustituyentes, este fenómeno conduce a mezclas en equilibrio de compuestos asimétricamente sustituidos.⁵



Esquema 2.1: Equilibrio tautomérico en el núcleo de **2.4**.

Sin embargo, cuando el grupo unido al nitrógeno no migra como el hidrógeno, tal tautomería no se realiza y se da la aparición de formas isoméricas. Por ejemplo, el 1,5-dimetil-*1H*-benzimidazol (**2.6**) y el 1,6-dimetil-*1H*-benzimidazol (**2.7**) son compuestos diferentes. El compuesto **2.6** presenta un punto de fusión de 93-94 °C, mientras que el de **2.7** es de 73-74 °C.⁶ (Figura 2.2).

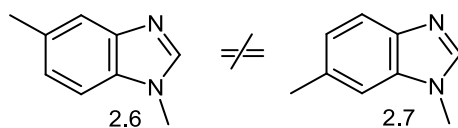
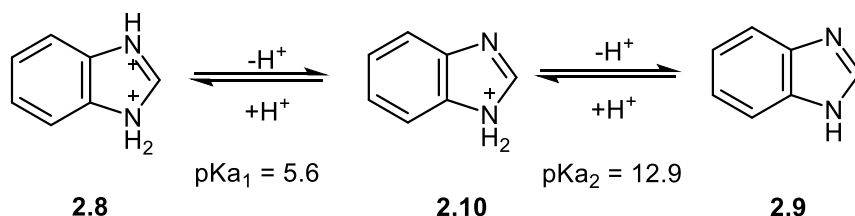


Figura 2.2: estructuras entre **2.6** y **2.7**.

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

- Punto de fusión:** La introducción de grupos en la posición 1 disminuye drásticamente los puntos de fusión. Sin embargo, la adición de grupos en otras posiciones, especialmente aromáticos, aumenta el punto de fusión.⁷
- Solubilidad:** Cuando hay solo hidrógeno en la posición 1, **2.10** y sus derivados, los compuestos son más solubles en disolventes polares y menos solubles en disolventes no polares. Asimismo, la adición de grupos no polares aumenta la solubilidad en disolventes no polares y la adición de grupos polares aumenta la solubilidad en disolventes polares.⁷
- Alta estabilidad:** Así, **2.10** puede destilarse hasta 300 °C sin sufrir cambios, bajo altas presiones, medios ácidos o soluciones alcalinas.^{2,7}
- Características ácidas y básicas:** **2.10** es débilmente básico (posee 2 constantes de acidez; $pK_{a1} = 5.6$ y $pK_{a2} = 12.9$, aunque estos valores varían entre las fuentes). Esquema 2.2.^{2,3,8,9} Este hecho permite que generalmente los derivados de **2.10** sean solubles en ácidos diluidos, aunque también son lo suficiente ácidos como para ser generalmente solubles en soluciones alcalinas.



Esquema 2.2: Equilibrios ácido-base de **2.10**

Una vez descritos, de manera breve, algunas de las características del núcleo de benzimidazol, se pasará a describir su importante papel en las diversas áreas del desarrollo humano.

2.1.1. Usos de los benzimidazoles

El potencial terapéutico del núcleo de benzimidazol se remonta a 1944, cuando Woolley especuló que el benzimidazol puede actuar de forma similar a las purinas para provocar algunas respuestas biológicas. Cinco años más tarde, Brink identificó al 5,6-dimetilbenzimidazol como producto de degradación de la vitamina B₁₂ y, posteriormente descubrió que algunos de sus derivados tenían actividad similar a la vitamina B₁₂. Estos informes iniciales generaron una investigación activa para explorar este núcleo en actividades variadas.^{10,11,12,13}

Años después, se halló el núcleo del benzimidazol en el alcaloide quealiquinona; éste se aisló a partir de una especie de esponja micronesianas de tipo botón amarillo de las especies *Leucetta*.⁵

Antes de descubrir el potencial medicinal del benzimidazol, el uso de este núcleo heterocíclico se restringía principalmente a compuestos utilizados en la industria textil como humectantes, emulsificantes, formadores de espuma, agentes suavizantes y para mejorar la blancura de los materiales.⁷ Sin embargo, con apoyo en los descubrimientos de los 50's, las investigaciones realizadas alrededor del mundo fueron descubriendo muchas de las aplicaciones que podía tener esta estructura heterocíclica en diversas áreas, por lo que a principios de los años sesenta, se desarrollaron compuestos fungicidas y más tarde antihelmínticos veterinarios. En 1962, el benzimidazol daría un paso vital como una estructura clave para el desarrollo de fármacos al desarrollarse el tiabendazol, el primer benzimidazol desarrollado y autorizado para uso humano como antihelmíntico.¹⁴

Hoy en día, el uso del núcleo del benzimidazol en la industria farmacéutica es innegable, tan es así que un estudio sobre todos los medicamentos aprobados por la FDA, demostró que esta estructura se encuentra en el lugar 15 de los 25 heterociclos más frecuentes en los fármacos aceptados por esta institución, teniendo un total de 13 compuestos asignados.¹⁵

A lo largo de los años se ha informado de numerosos compuestos que contienen el núcleo del benzimidazol y que exhiben diversas propiedades biológicas y farmacológicas que incluyen analgésicos, antibacterianos, anticancerígenos, anticonvulsivantes, antidiabéticos, antimicóticos, antihipertensivos, antiinflamatorios, antipalúdicos, antimicrobianos, antioxidantes, antiparasitarios, coagulantes, anticoagulantes, antiproliferativos, antiulcerosos, antituberculosos, antivirales, ansiolíticos y antialérgicos.^{3,16}

En las Figuras, 2.3-2.16, se enlistan la actividad farmacobiológica de los derivados de benzimidazol con ejemplos representativos de cada actividad; también, se han añadido algunos comentarios importantes con respecto a algunos ejemplos, que solo reafirman la versatilidad de esta estructura heterocíclica.

2.1.1.1. Antiparasitarios

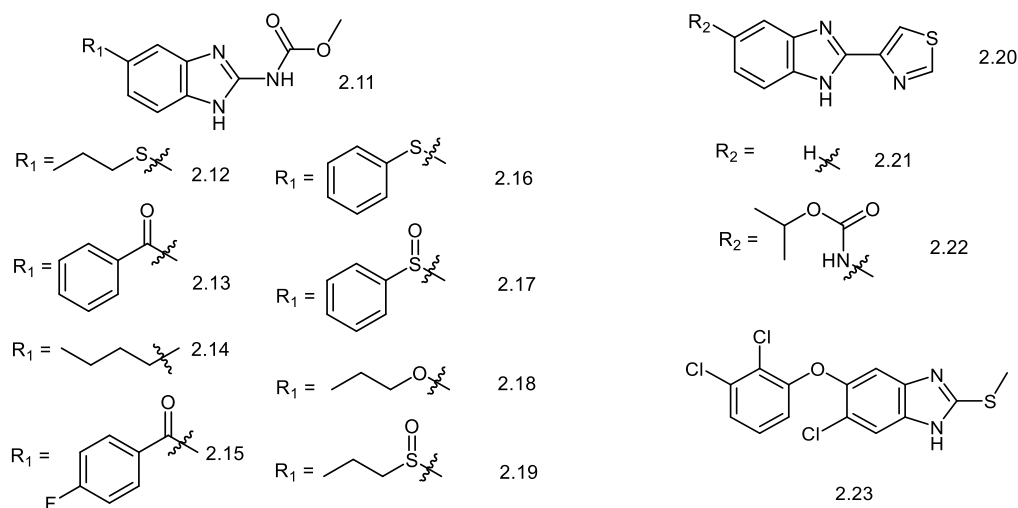


Figura 2.3: Actividad antiparasitaria de algunos derivados del benzimidazol: Albendazol (2.12), mebendazol (2.13), parbendazol (2.14), flubendazol (2.15), fenbendazol (2.16), oxfendazol (2.17), oxibendazol (2.18), ricobendazol (2.19) el tiabendazol (2.21), cambendazol (2.22), triclabendazol (2.23) 1,3,7,14,18

El Albendazol, mebendazol y flubendazol han sido evaluados en diversos cánceres; como el de vejiga, cerebro y médula espinal, demostrando una posible eficacia contra este padecimiento.¹⁹ El tiabendazol está siendo investigado para ser reposicionado como un agente de disrupción vascular.²⁰ El parbendazol, fenbendazol, oxfendazol y oxibendazol son de uso veterinario en bovinos, ovinos, caprinos, porcinos y aves.^{21,22,23,24}

2.1.1.2. Antifúngicos

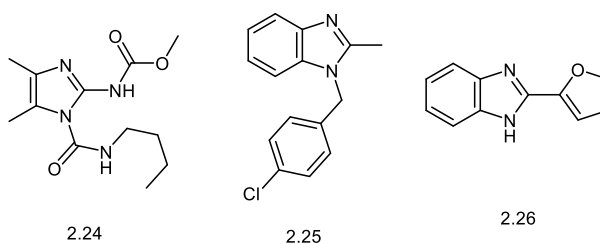


Figura 2.4: Actividad antifúngica de algunos derivados del benzimidazol: Benomilo (2.24), clormidazol (2.25), fuberidazol (2.26).^{3,25,26}

El benomilo es una sustancia principalmente agroquímica, en Suecia fue removido del mercado debido a su toxicidad pues interviene en el metabolismo de las hormonas.¹ El fuberidazol es usado en agricultura para tratar semillas.²⁷ El clormidazol es particularmente efectivo en hongos del género *Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum*.

2.1.1.3. Anticancerígenos

En algunos países el carbendazim fue removido del mercado debido a su toxicidad.¹ La bendamustina ha reportado un aumento la mortalidad de células cancerígenas durante su uso.²⁸ El veliparib se encuentra en Fase III de estudios clínicos.¹ El liarazol es utilizado en el cáncer de próstata. El seluteminib puede encoger los tumores de niños y adultos jóvenes con neurofibromatosis. AT9283 se encuentra en Fase I y II de estudios clínicos.²⁹ CHIR-265 se encuentra en Fase I de ensayos clínicos.³⁰

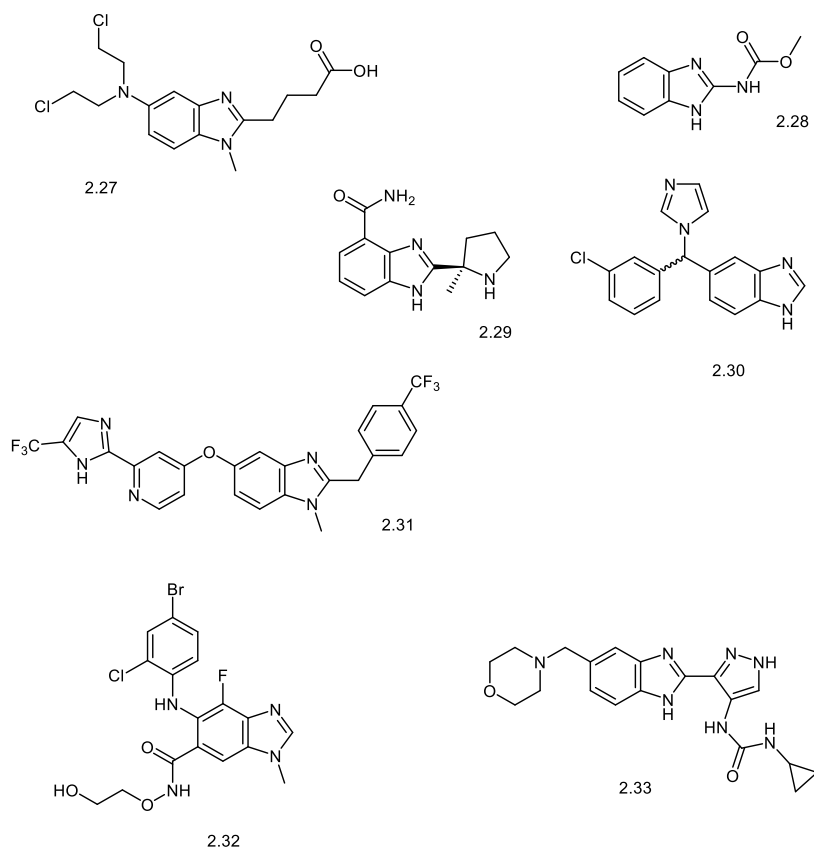


Figura 2.5: Actividad anticancerígena de algunos derivados del benzimidazol: Bendamustina (**2.27**), carbendazim (**2.28**), veliparib (**2.29**), liarazol (**2.30**), seluteminib (**2.31**), CHIR-265 (**2.32**), AT9283 (**2.33**).^{1,3,22,26,28}

2.1.1.4. Antiulcerosos

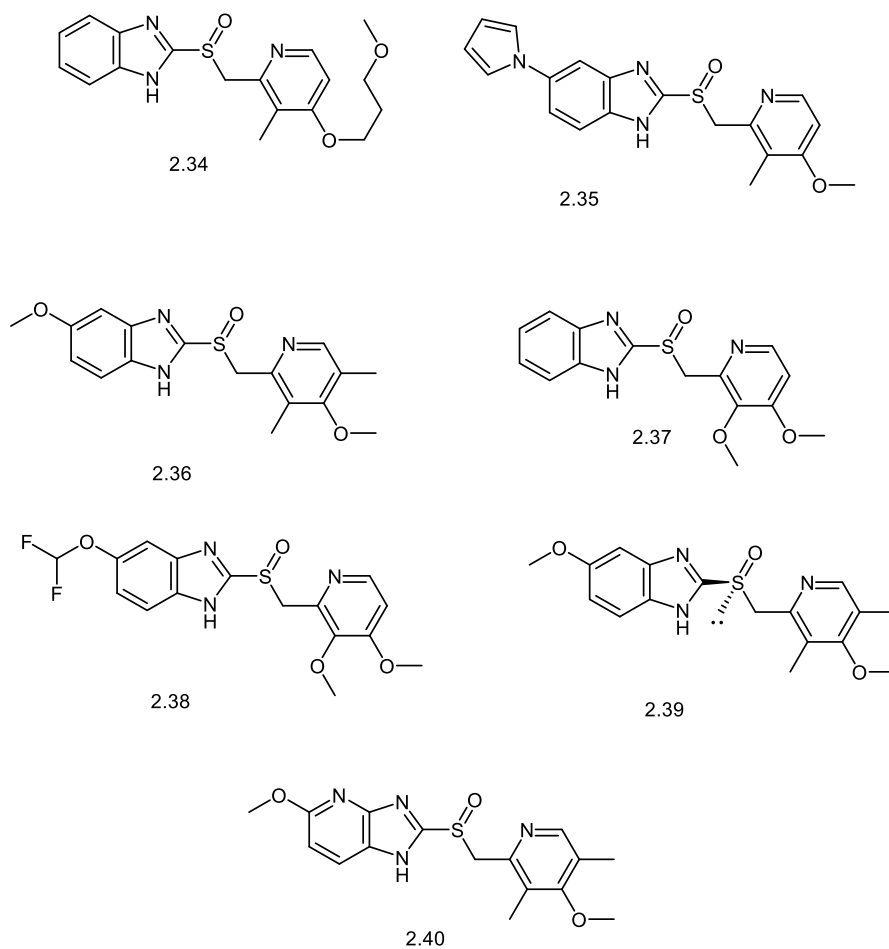


Figura 2.6: Actividad antiulcerosa de algunos derivados del benzimidazol: Rabeprazol (2.34), ilaprazol (2.35), omeprazol (2.36), lansoprazol (2.37), pantoprazol (2.38), esomeprazol (2.39), tenatoprazol (2.40). ^{3,15,31,32,33}

2.1.1.5. Antihipertensivos

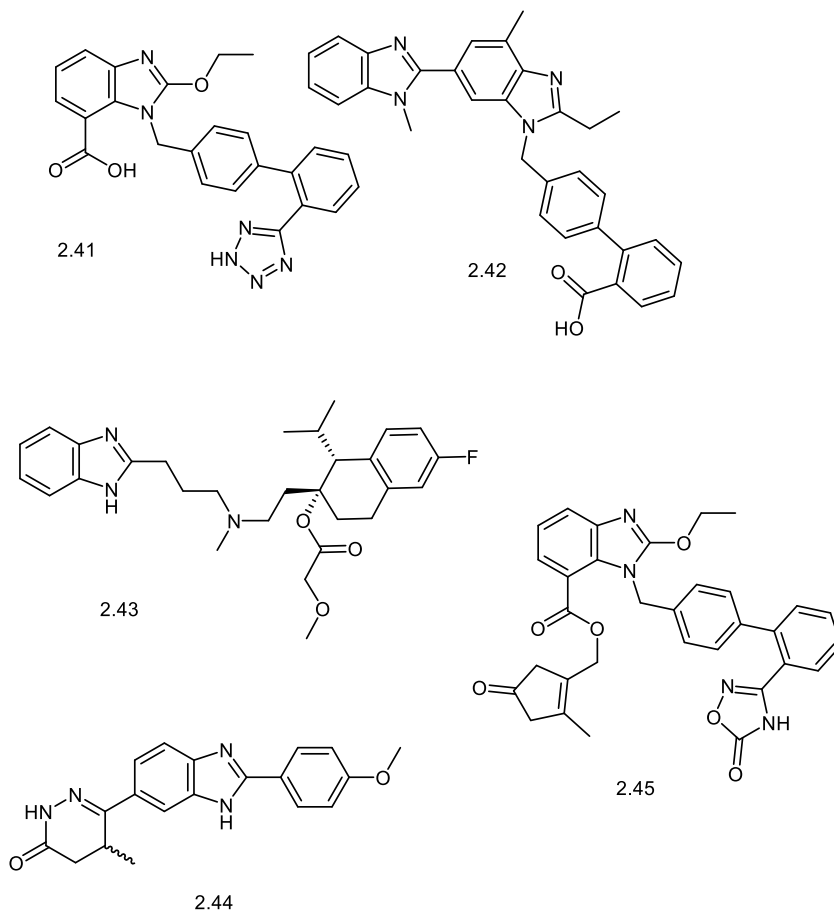


Figura 2.7: Actividad (Figura antihipertensiva de algunos derivados del benzimidazol. Candesartan (2.41), mibefradil (2.43), telmisartan (2.42), pimobedan (2.44), azilsartan medoxomil (2.45).^{3,5,25,34}

El mibefradil fue retirado por la FDA del mercado en 1998 por interacciones peligrosas con una cantidad importante de fármacos.³⁵ El pimobedan es de uso veterinario.³⁶ telmisartan no debe administrarse junto a antiinflamatorios de tipo no esteroideos. Azilsartan medoxomil es una nueva adición a la clase ARB de agentes antihipertensivos. Recibió la aprobación de la FDA en febrero de 2011^{5,25,}

2.1.1.6. Antialérgicos

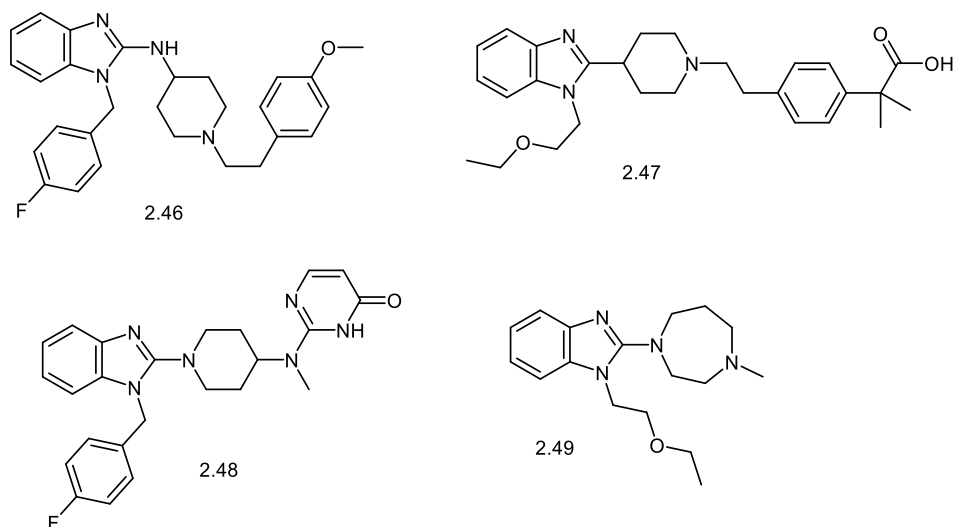


Figura 2.8: Actividad antialérgicos de algunos derivados del benzimidazol. Astemizol (**2.46**), bilastina (**2.47**), mizolastina (**2.48**), rapimina (**2.49**)^{1,3,15,26}

La bilastina en ensayos clínicos ha demostrado ser similar a desloratadina y acetrizina en el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica. En Francia se autorizó el uso oral de la mizolastina.

2.1.1.7. Anticoagulante

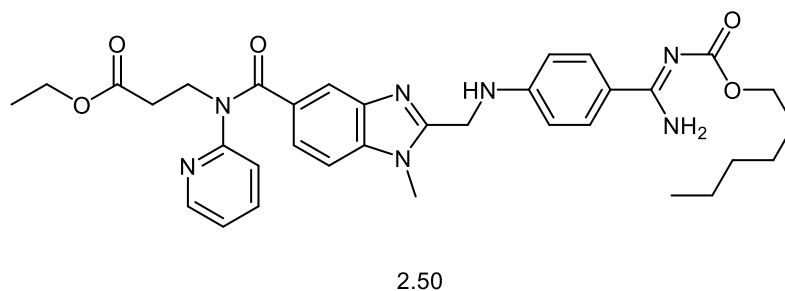


Figura 2.9: Actividad farmacológica de algunos derivados del benzimidazol. Dabigatran etexilato (**2.50**).³⁶

Es un excelente inhibidor directo de la trombina factores para la coagulación y ya ha completado ensayos clínicos en fase III.³⁶

2.1.1.8. Antidiabético

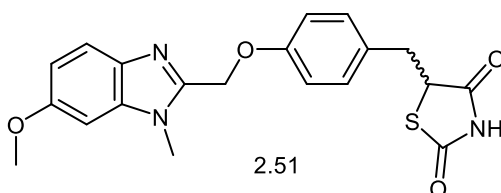


Figura 2.10: Actividad antidiabético conteniendo el núcleo de benzimidazol. Rivoglitazona (2.51).¹

Lleva a cabo su mecanismo de acción mediante la unión con el receptor nuclear activan la respuesta de insulina sobre el metabolismo de glucosa y lípidos¹

2.1.1.9. Analgésico

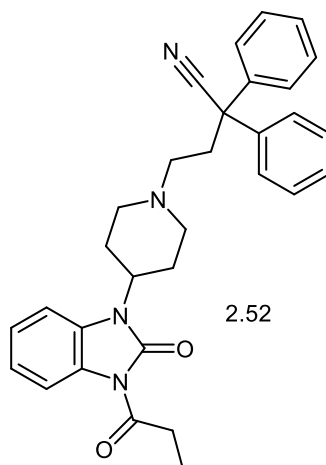


Figura 2.11: Actividad analgésica conteniendo el núcleo de benzimidazol. Becitramida (2.52).¹

Más comúnmente comercializado bajo el nombre comercial de Burgodin®, fue retirado en Países Bajos en 2004.¹

2.1.1.10. Antibacteriano

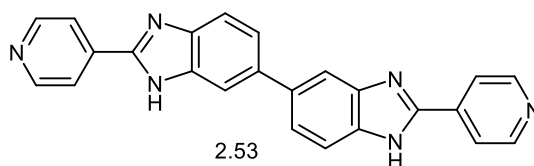


Figura 2.12: Actividad antibacteriana conteniendo el núcleo benzimidazol. SMT19969 (Ridinilazol) (2.53).¹

Actualmente se encuentra en pruebas clínicas de Fase II, por el momento parece ser prometedor.³⁷

2.1.1.11. Antipsicótico

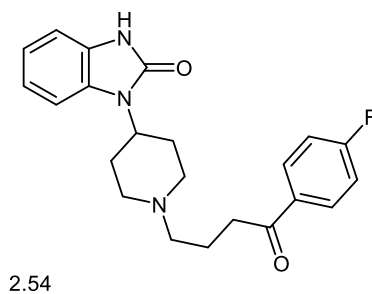


Figura 2.13: Actividad antipsicótica conteniendo el núcleo benzimidazol. Benperidol (2.54).³⁸

Fue comercializado en 1966 y aún se emplea en Alemania, Bélgica, Grecia, Italia, los Países Bajos y el Reino Unido.³⁸

2.1.1.12. Antiemético

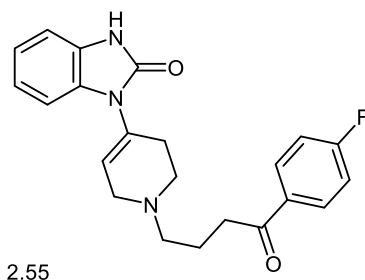


Figura 2.14: Actividad antiemético conteniendo el núcleo benzimidazol. Droperidol (2.55).³⁸
Es un fármaco antipsicótico que se utiliza y se ha estudiado como antiemético para el tratamiento de las náuseas y los vómitos asociados con el postoperatorio y la quimioterapia.

2.1.1.13. Antiinflamatorio

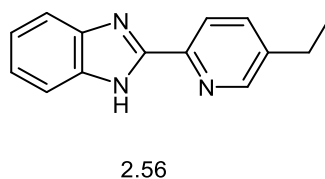


Figura 2.15: Actividad antiinflamatoria conteniendo el núcleo de benzimidazol. Kb1043 (2.56)²⁶
Actualmente se encuentra discontinuado.³⁹

2.1.1.14. Antiviral

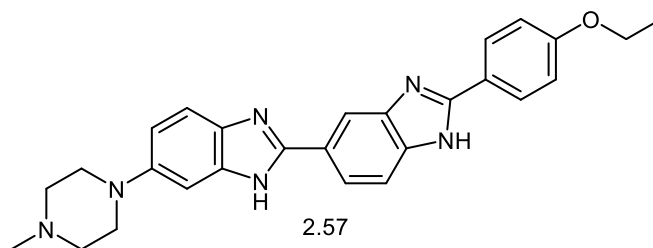
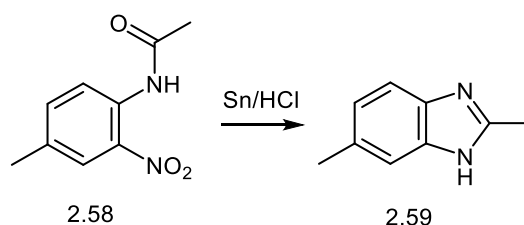


Figura 2.16: Actividad antiviral conteniendo el núcleo de benzimidazol. Hoechst 33342 (2.57)²⁶
También funciona como antitumoral y en tinción de ADN en células y tejidos fluorescentes²⁶

2.1.2. Vías de síntesis

Las múltiples aplicaciones que han demostrado tener los benzimidazoles en diversas áreas, ha creado la necesidad de formular y evaluar diversas rutas para la síntesis de éstos. Históricamente hablando, el primer benzimidazol que se conoce haya sido sintetizado por el ser humano, fue preparado en 1872 por Hoebrecker,^{8,9} quien al reducir la 2-nitro-4-metilacetanilida (**2.58**) con estaño elemental y ácido clorhídrico obtuvo el 2,5(6)-dimetil-1*H*-benzimidazol (**2.59**), como se observa en el Esquema 2.3



Esquema 2.3: Por reducción de **2.58** en medio ácido, síntesis de **2.59**.

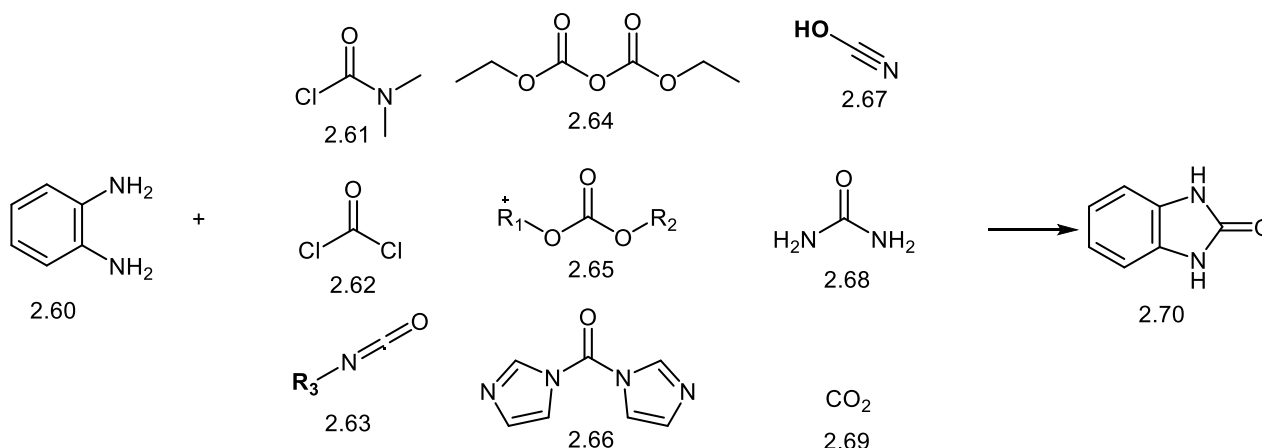
Con el transcurso de los años, las técnicas y metodologías de síntesis han evolucionado y dado paso a un sinnúmero de formas para obtener la tan deseada estructura heterocíclica aquí expuesta, por lo que a continuación se mencionaran algunas de éstas.

2.1.2.1. A partir de 1,2-diaminoarenos y diversos grupos carbonilo

Es el método más versátil para sintetizar benzimidazoles e implica la reacción de 1,2-diaminoarenos (**2.60**) con especies carbonílicas principalmente. Esta vía puede dar paso a diversos derivados, los cuales se mencionarán a continuación:

Para la síntesis de derivados de 1*H*-Benzimidazol-2(3*H*)-onas, 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-tionas y 2-amino-1*H*-benzimidazol, se suele realizar la correspondiente reacción de 1,2-diaminoarenos con cloruro de *N,N*-dietilcarbamoilo (**2.61**), fosgeno (**2.62**), isocianatos (**2.63**), pirocarbonato de dietilo (**2.64**), ésteres de carbonato (**2.65**), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, **2.66**), ácido cianico (**2.67**), urea (**2.68**), o

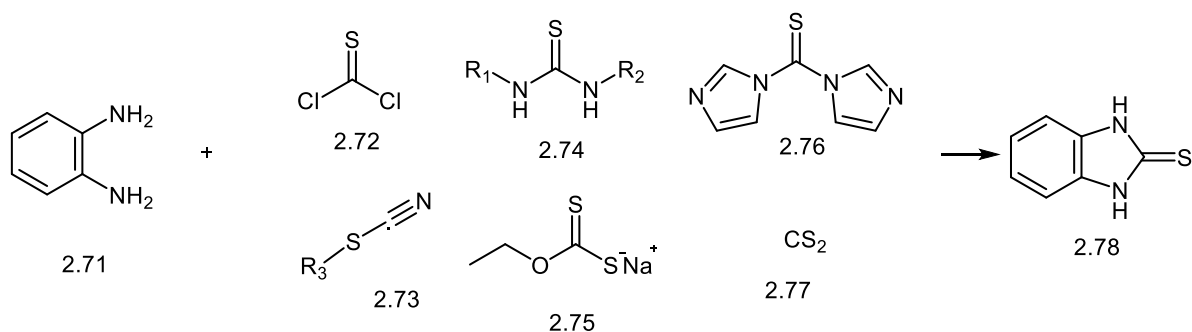
dióxido de carbono (**2.69**) resulta en derivados *1H*-benzimidazol-2(3*H*)-onas (**2.70**). Generalmente se prefiere el uso de urea o sus derivados que al fosgeno, debido a la toxicidad de este último. Esquema 2.4.²



Esquema 2.4: Síntesis de **2.70** por medio del uso de diversos reactivos.

2.1.2.2. A partir de 1,2-diaminoarenos y diversos grupos tiocarbonilo

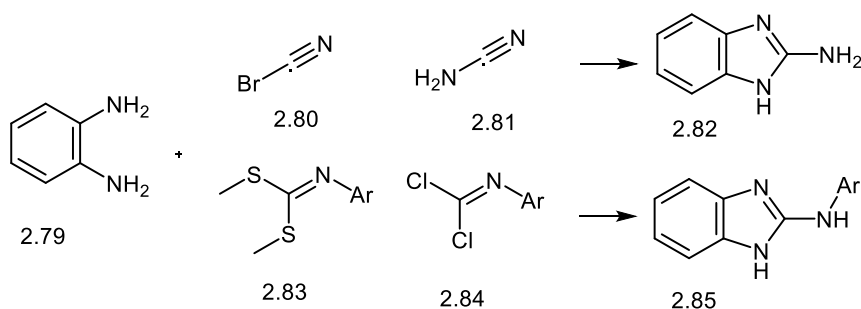
Con tiofosgeno (**2.72**), tiocianatos (**2.73**), tioureas (**2.74**), etilxantato de sodio (**2.75**), 1,1'-tiocarbonildiimidazol (**2.76**), o disulfuro de carbono en medio básico (**2.77**), se pueden obtener las *1H*-benzimidazol-2(3*H*)-tionas (**2.78**). En el esquema 2.5 se aprecian estos reactivos.²



Esquema 2.5: Síntesis de **2.78** por medio del uso de diversos reactivos.

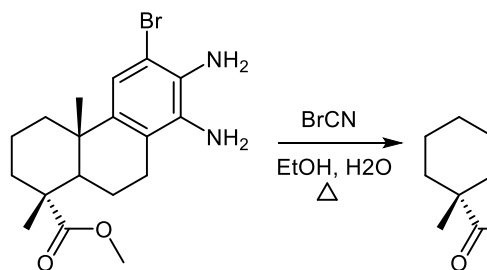
2.1.2.3. A partir de 1,2-diaminoarenos y haluros de cianógeno y cianamidas

Los haluros de cianógeno y la cianamida reaccionarán con un 1,2-diaminoareno (**2.79**) El bromuro de cianógeno (**2.80**) ofrece rendimientos usualmente altos. La cianamida (**2.81**), calentada en la presencia de ácido clorhídrico es un sustituto adecuado de los haluros de cianógeno en estas reacciones. Un imidato funcionalizado amplía el alcance del procedimiento sintético a los 2-amino-1*H*-benzimidazoles (**2.82**). Ya sea arilditioimidocarbonatos de dimetilo (**2.83**) o sus derivados dicloro correspondientes (**2.84**) se pueden convertir en 2-(arilamino) benzimidazoles (**2.85**) con buenos rendimientos. Esquema 2.6.²



Esquema 2.6: Síntesis de **2.82** y **2.85** por medio del uso de diversos reactivos.

En el esquema 2.7, se puede observar un intermediario de síntesis para compuestos antitumorales obtenido del 1,2-diaminoareno correspondiente (**2.86**).⁴⁰ Una aplicación reciente de bromuro de cianógeno para la síntesis del compuesto **2.87**.

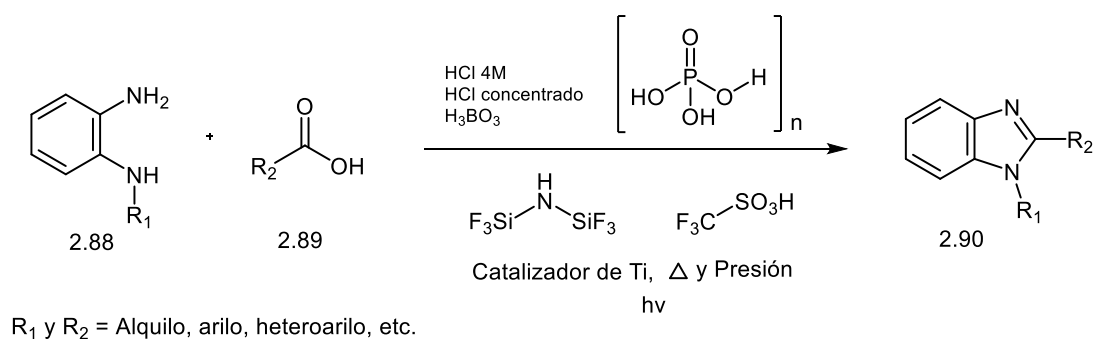


Esquema 2.7: Síntesis de **2.87** a partir de **2.86**, por medio de bromuro de cianógeno.

2.1.2.4. A partir de 1,2-diaminoarenos y ácidos carboxílicos

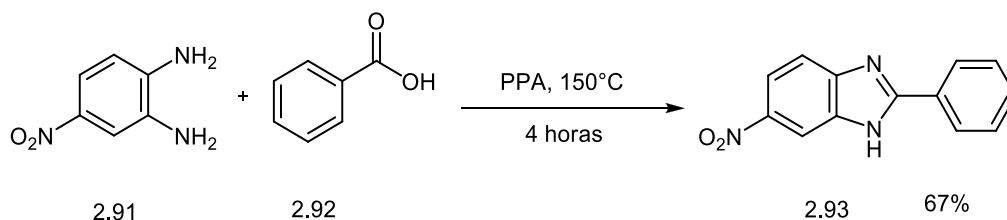
Muchos 2-alkil-, aril- o heteroaril-1*H*-benzimidazoles se pueden producir a partir de la reacción entre los derivados de 1,2-diaminoarenos y un ácido carboxílico o sus derivados; inclusive otras especies químicas como los alquenos y los alcoholes se pueden usar como materias primas y la sustitución adecuada en los grupos amino del 1,2-diaminoareno puede fungir para crear el núcleo de benzimidazol deseado. Cada uno de los sustratos anteriormente mencionados para ejecutar el cierre del anillo amerita algunos comentarios.

El ácido carboxílico (**2.89**) generalmente requiere fuertes condiciones ácidas, como las usadas por Phillips,² consistiendo en ácido clorhídrico 4 M. Los 2-aril-1*H*-benzimidazoles requieren condiciones más drásticas como ácido clorhídrico concentrado o ácido polifosfórico (PPA). Aunque la mayoría de los ácidos alifáticos reaccionan con bastante facilidad, se necesitan condiciones de reacción más vigorosas para especies estéricamente impedidos. También se ha usado el ácido bórico, hexametildisilazano en presencia de una cantidad catalítica de ácido triflico, calentamiento con catalizador de titanio, calentamiento bajo presión o el uso de condiciones fotolíticas⁴¹. Esta síntesis se puede llevar a cabo a temperatura ambiente usando ácido clorhídrico y una resina ácida tal como Dowex-50W-X8. Todo esto se ilustra en el esquema 2.8. El principal problema con la reacción de Phillips es que los grupos amino compiten con el grupo carbonilo del ácido por el protón catalizador ácido y esto, naturalmente, inhibe la adición nucleofílica al grupo carbonilo.²



Esquema 2.8: Síntesis a partir de 1,2-diaminoarenos (**2.88**) y **2.89**, de benzimidazoles sustituidos en la posición 1 o 2 (**2.90**) y benzimidazoles *N*-sustituidos por medio de diversos reactivos.

El esquema 2.9 muestra el uso de PPA con el 1,2-diaminoareno correspondiente (**2.91**)⁴² y el respectivo ácido (**2.92**) en la obtención del intermediario benzimidazólico 5(6)-nitro-2-fenil-1*H*-benzimidazol (**2.93**), usado en la síntesis de compuestos probados en la autofagia y apoptosis de células de cáncer de mama.

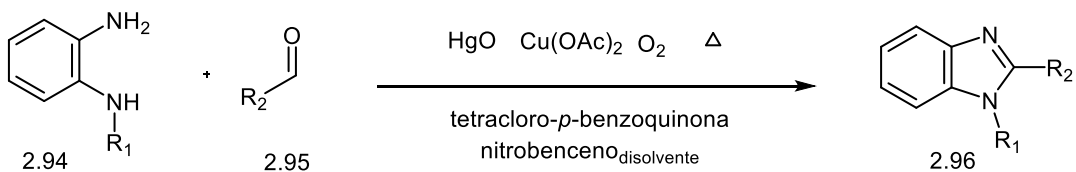


Esquema 2.9: Síntesis de **2.93** en medio ácido proporcionado por PPA.

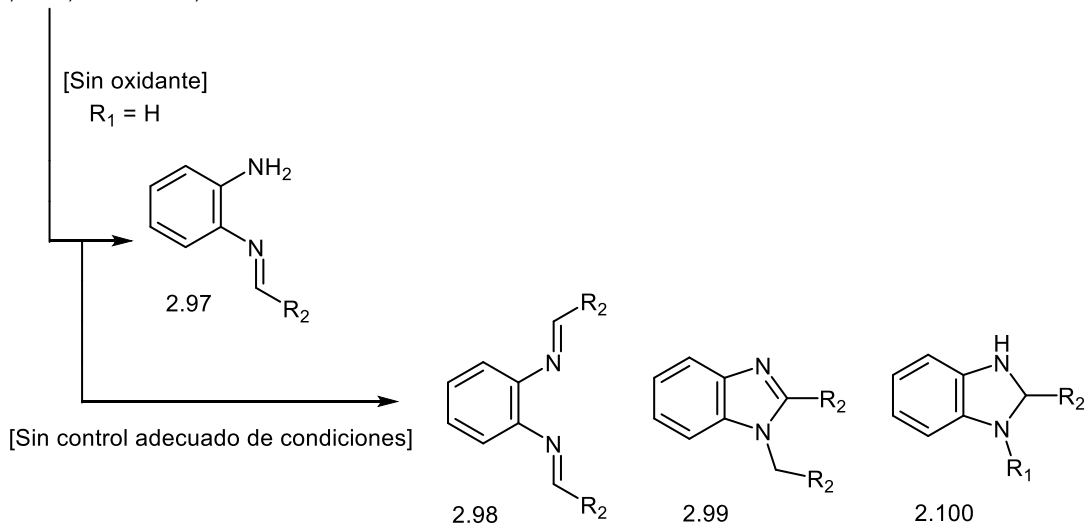
2.1.2.5. A partir de 1,2-diaminoarenos y diversos aldehídos

El uso de aldehídos (**2.95**) debe requerir un medio oxidante para generar los benzimidazoles. El producto de reacción inicial, usando una cantidad equimolar de cualquier aldehído alifático, aromático o heteroaromático, es la monobase de Schiff correspondiente (**2.97**, esquema 2.7), pero en presencia de un agente oxidante adecuado, estas especies químicas se ciclan a benzimidazoles. El oxígeno atmosférico, acetato de cobre, óxido de mercurio (II) y cloranilo pueden lograr el efecto deseado. A veces solo es necesario calentar el aldehído y la diamina unos pocos minutos en solución de nitrobenceno o 1,2-dinitrobenceno para formar el benzimidazol 2-sustituido con buen rendimiento. A menos que las condiciones de reacción sean cuidadosamente controladas, se pueden esperar productos secundarios tales como las dibases de Schiff (**2.98**), benzimidazoles 1,2-disustituidos (**2.99**) y dihidrobenzimidazol (**2.100**). Todo esto se ilustra en el esquema 2.10.²

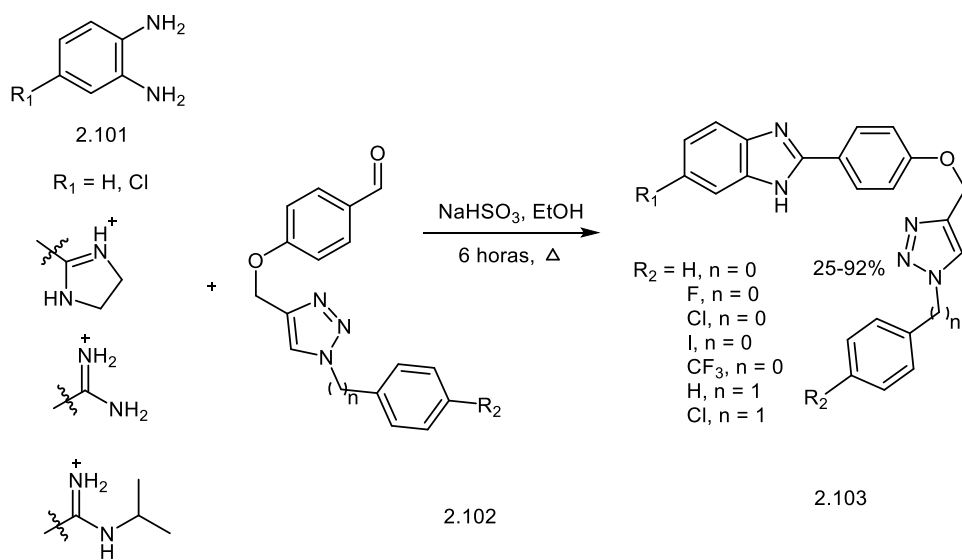
Actualmente, se usan otros reactivos para catalizar la reacción entre aldehídos y 1,2-diaminoarenos con el fin de realizar una síntesis fácil, eficaz y óptima. El esquema 2.11, muestra la síntesis de benzimidazoles, a partir de 1,2-diaminoareno (**2.101**) y del aldehído (**2.102**) correspondiente⁴³, los cuales son usados en pruebas contra cáncer de pulmón (**2.103**)



R₁ y R₂ = Alquilo, arilo, heteroarilo, etc.



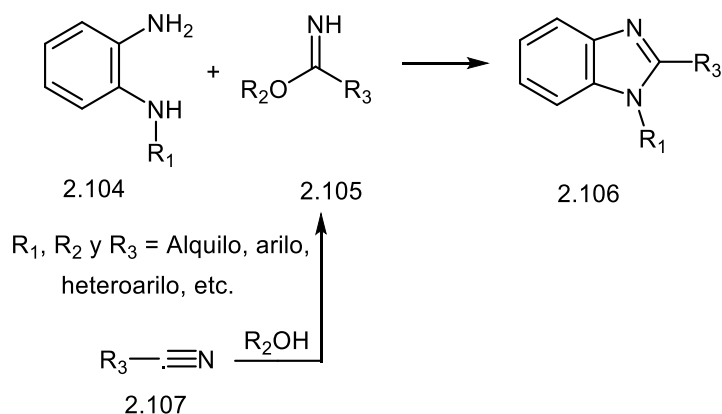
Esquema 2.10: Síntesis de **2.96** a partir de aldehídos y condiciones oxidantes; también se incluyen los productos resultantes de esta síntesis en la ausencia de agentes oxidantes y en condiciones sin un control adecuado.



Esquema 2.11: Síntesis de **2.103** a partir de aldehídos y bisulfito de sodio como agente oxidante

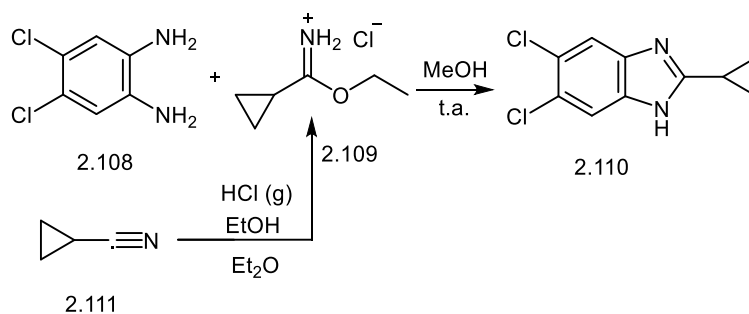
2.1.2.6. A partir de 1,2-diaminoarenos y grupos imidato

Los imidatos (**2.105**) son una opción a usar en lugar de los ácidos carboxílicos, tomando en cuenta que el grupo imino es mucho más básico para ser activado por un medio ácido. Estos pueden prepararse a partir de los nitrilos (**2.107**) o fabricarse *in situ*. Esquema 2.12.²



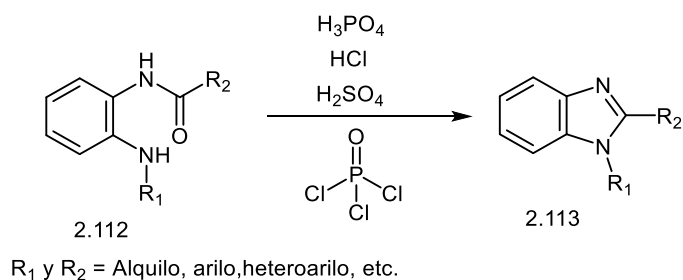
Esquema 2.12: Síntesis de **2.106** a partir de **2.105**. El primero fue preparado previamente de **2.107**

El esquema 2.13 muestra a partir del respectivo 1,2-diaminoareno sustituido (**2.108**) y del imidato correspondiente (**2.109**), la síntesis de un intermediario benzimidazólico (**2.110**), usado en la obtención de candidatos inhibidores de la ureasa; dicho imidato fue sintetizado previamente de un nitrilo (**2.111**).⁴⁴



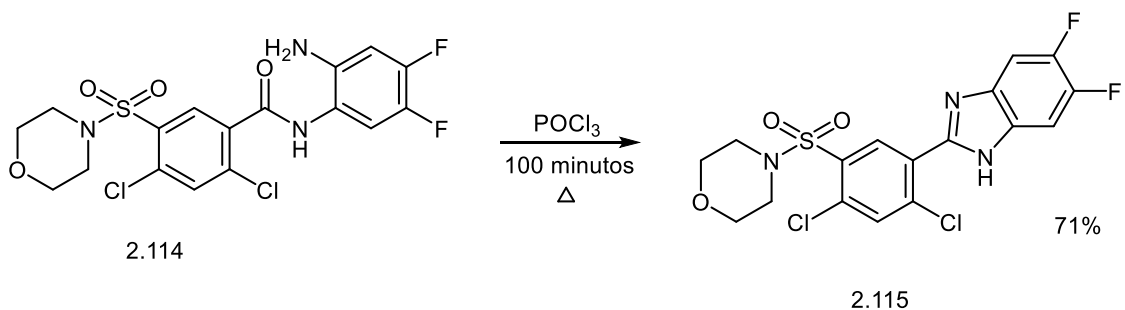
Esquema 2.13: Síntesis de **2.110** a partir de **2.109** y **2.108**, en condiciones de temperatura ambiente (rendimiento no reportado).

Hasta el momento, se ha hablado de la reacción de 1,2-diaminoarenos sin sustitución en los grupos amino o con grupos pequeños que no interfieren en el proceso de síntesis. Sin embargo, cuando se funcionaliza adecuadamente uno de los grupos amino como 1-(acilamino) o 1-(aroilamino) (**2.112**), éstos tienden a reaccionar por termólisis catalizada o no formando un benzimidazol sustituido en posición 2. Los rendimientos son mucho mejores que los obtenidos por la reacción de un 1,2-diaminoareno y un ácido carboxílico. El tratamiento con ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico en medio acuoso o etanólico y cloruro de fosforilo, ha sido usado exitosamente. Esquema 2.14.²



Esquema 2.14: Síntesis de **2.113** a partir del cierre intramolecular de **2.112** con el uso de diversos reactivos reportados.

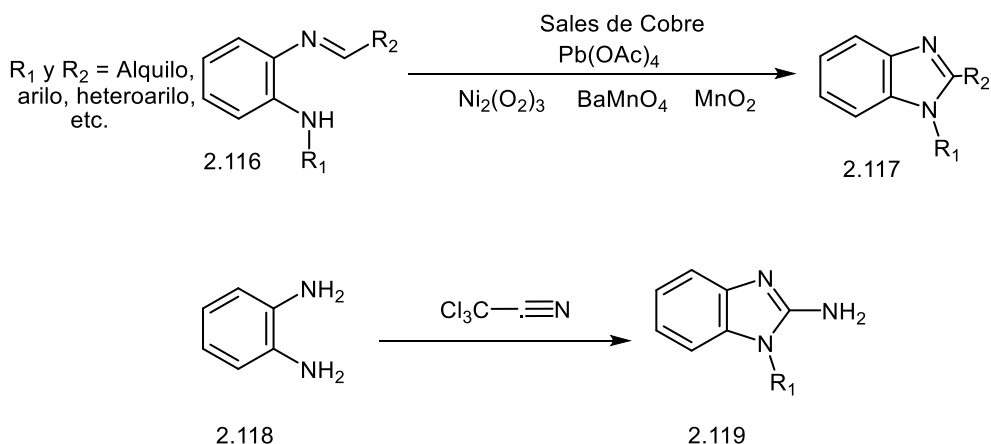
En la actualidad, algunos de los reactivos antes mencionados se siguen utilizando para catalizar el cierre de 1,2-diaminoarenos sustituidos adecuadamente. En el esquema 2.15 se puede apreciar un ejemplo práctico de esta metodología, al partir del diaminoareno correspondiente (**2.114**) en la síntesis de un benzimidazol (**2.115**), usado como inhibidor de la autotaxina en la disminución de la metástasis de melanoma.⁴⁵



Esquema 2.15: Síntesis de **2.115** a partir del cierre intramolecular de **2.114** catalizado por oxiclorigo de fósforo,

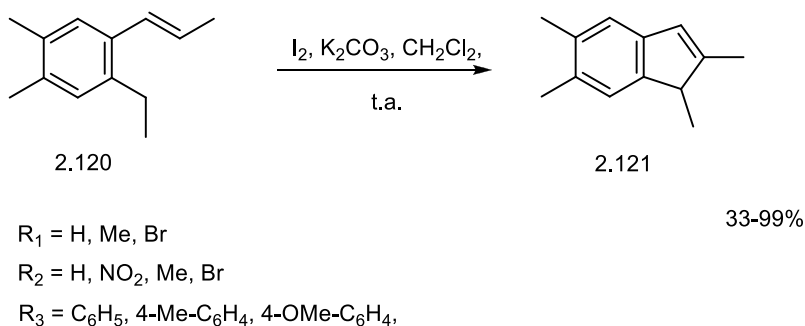
2.1.2.7. A partir de formación de bases de Schiff

Las monobases de Schiff (**2.116**) de 1,2-diaminoarenos se ciclan a los benzimidazoles 2-sustituidos mediante agentes oxidantes, tales como sales de cobre, acetato de plomo (IV), peróxido de níquel, dióxido de manganeso activo y manganato de bario. El método puede ser extendido a la preparación de 2-aminobenzimidazoles (**2.119**) formando una base de Schiff a partir de tricloroacetronitrilo, esquema 2.16.²



Esquema 2.16: Uso de monobases de Schiff **2.116** y cierre intramolecular catalizado de para la síntesis de **2.117**. También se ilustra la capacidad de esa metodología partiendo de **2.118** para obtener **2.119**

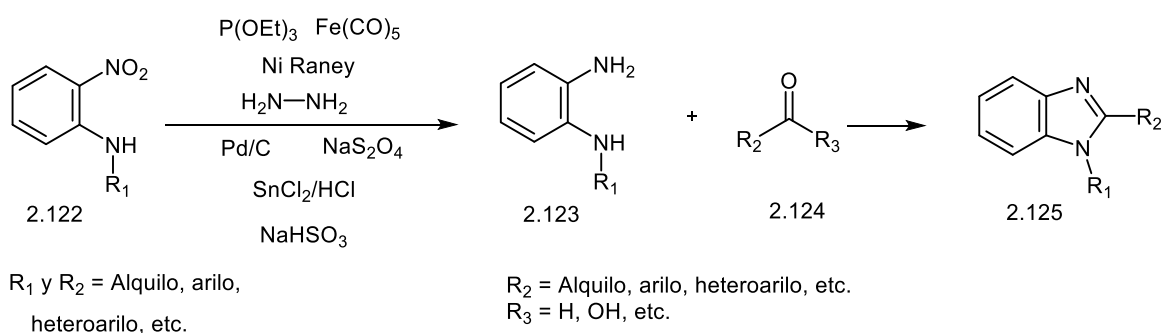
Actualmente, se reporta el cierre intramolecular de las moléculas antes mencionadas con diversos reactivos. El esquema 2.17 muestra la síntesis de benzimidazoles 2-sustituidos (**2.121**) por catálisis oxidativa con yodo.⁴⁶



Esquema 2.17: Uso de una monobase de Schiff (**2.120**) para la síntesis de **2.121** por catálisis oxidativa.

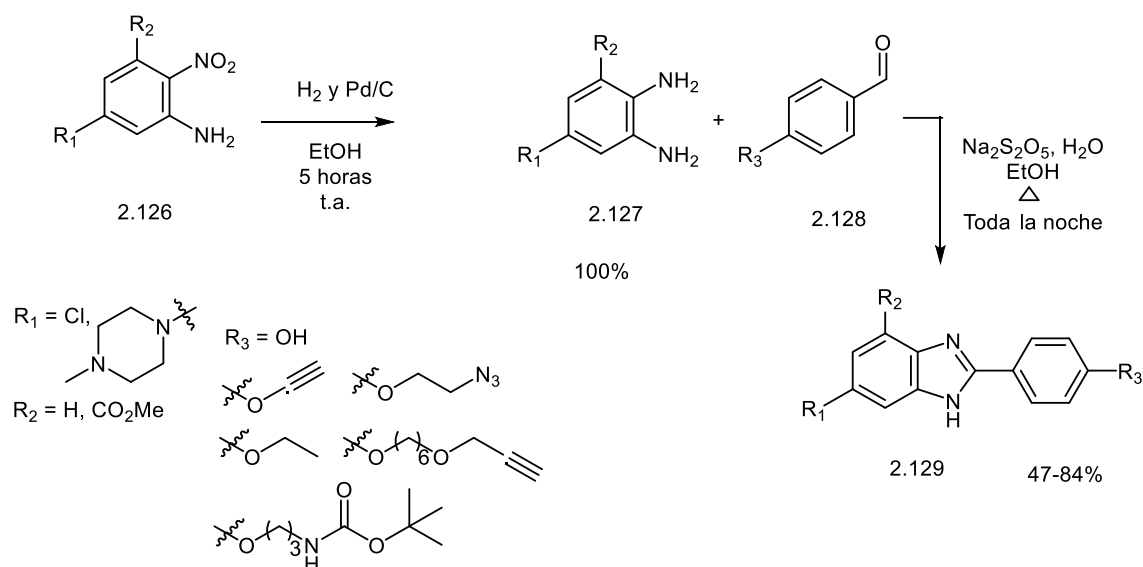
2.1.2.8. A partir de los derivados de 2-nitroanilinas

A menudo, es más conveniente usar una 2-nitroanilina (**2.122**) que un 1,2-diaminoareno como sustrato para la ciclación y posterior formación del benzimidazol deseado. Para ello, **2.122** puede reducirse secuencialmente o hidrogenarse y luego ciclarse, o pueden combinarse los pasos de reducción y ciclación. Los agentes reductores reportados incluyen fosfito de trietilo, pentacarbonilhierro, níquel Raney/hidrazina, paladio/carbono, metal/ácido, cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico, bisulfito y ditionito. Esquema 2.18.²



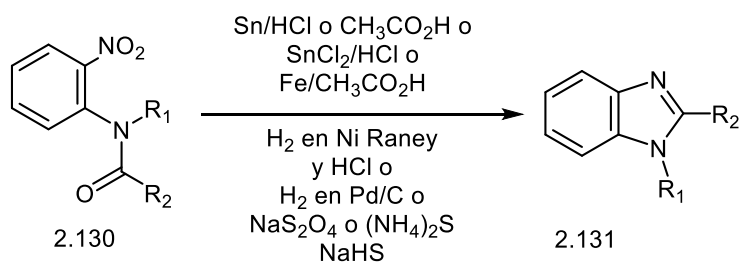
Esquema 2.18: Reducción de **2.122** con diversos reactivos para la posterior ciclación con **2.124**.

La literatura reporta el uso de algunos de estos reactivos para obtener benzimidazoles por medio de la metodología reducción/ciclación. El esquema 2.19 muestra que a partir de la reducción de las respectivas nitroanilinas (**2.126**) a 1,2-diaminoarenos (**2.127**) con la posterior ciclación usando diversos aldehídos (**2.128**)⁴⁷ se lleva a cabo la síntesis de intermediarios benzimidazólicos (**2.129**) usados en la obtención de productos que fungen como inhibidores de la ADN y ARN topoisomerasa I.



Esquema 2.19: Reducción/ciclación de **2.126** a **2.129** mediante H_2 en Pd/C. El cierre se catalizó y oxidó por metabisulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$).

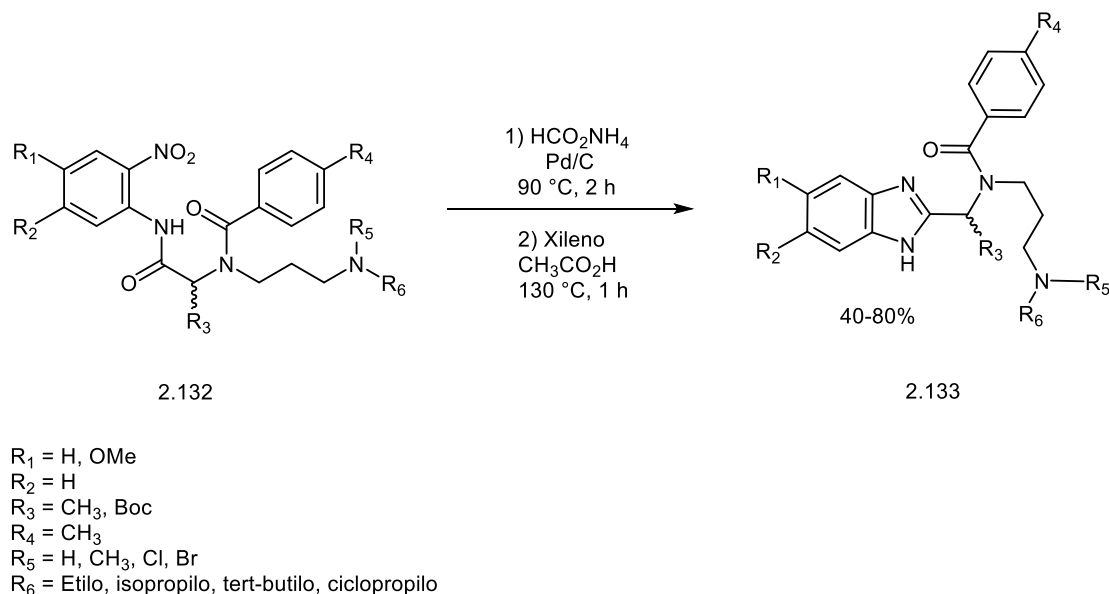
Por otro lado, se reporta que las *N*-(acil, aril, heteroaril)-2-nitroanilinas (**2.130**) se ciclan fácilmente en presencia de reductores como estaño y ácido acético o clorhídrico, cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico, hierro y ácido acético, hidrógeno molecular en paladio sobre carbono e hidrógeno molecular con níquel Raney y ácido clorhídrico, ditionito sódico, hidrosulfuro sódico o sulfuro de amonio. Esquema 2.20.²



R_1 y R_2 = Alquilo, arilo, heteroarilo, etc.

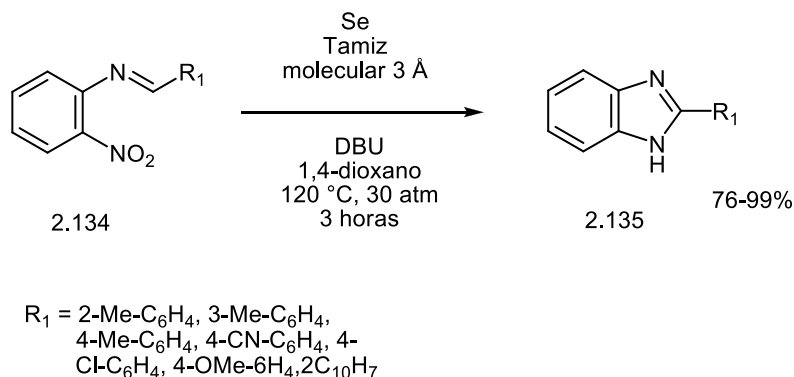
Esquema 2.20: Reducción/ciclación intramolecular de **2.130** con diversos reactivos reportados en la literatura.

En la literatura, el uso de especies como **2.130** es reportado de manera satisfactoria; tal es el caso que a partir de la *N*-acil-2-nitroanilina adecuada (**2.132**) es posible la síntesis de benzimidazoles intermediarios (**2.133**) para la obtención de inhibidores de la proteína huso quinesina, cuyo fin es ralentizar crecimientos tumorales. Esquema 2.20.⁴⁸



Esquema 2.20: Reducción/ciclación intramolecular de **2.132** para la obtención de **2.133**.

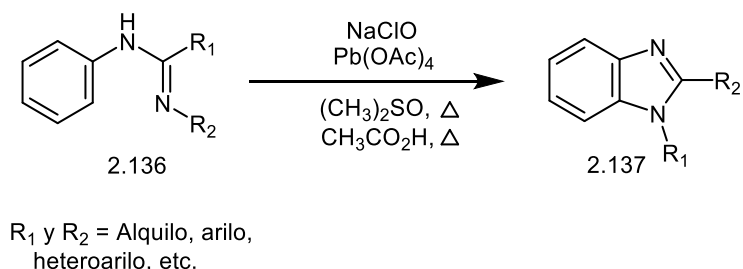
Las bases de Schiff de 2-nitroanilinas se ciclan fácilmente, siempre que esté presente un agente reductor. El esquema 2.21 muestra la síntesis de benzimidazoles 2-sustituídos (**2.135**), a partir de la reducción con selenio y monóxido de carbono de las benciliden(2-nitroaril)aminas correspondientes (**2.134**) en condiciones relativamente suaves. Esquema 2.20.⁴⁹



Esquema 2.21: Reducción/ciclación intramolecular de **2.134** para la síntesis de **2.135** en medio reductor.

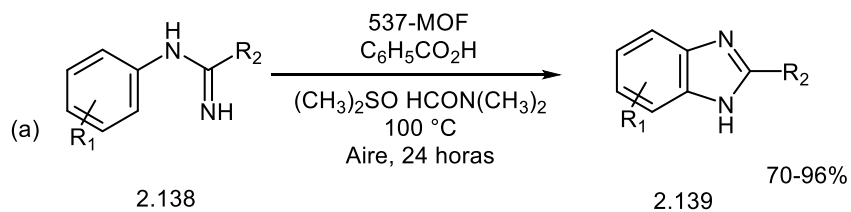
2.1.2.9. A partir de la ciclación de amidinas

Los amidinas (**2.136**) pueden ciclarse en condiciones oxidativas o ácidas, o simplemente calentando los reactivos para formar 1,2-(alquil, aril, heteroaril)-1*H*- benzimidazoles. El tratamiento con hipoclorito de sodio, acetato de plomo, el calentamiento en ácido acético o simplemente reflujo durante unos minutos en sulfóxido de dimetilo, también son exitosos. Esquema 2.22.



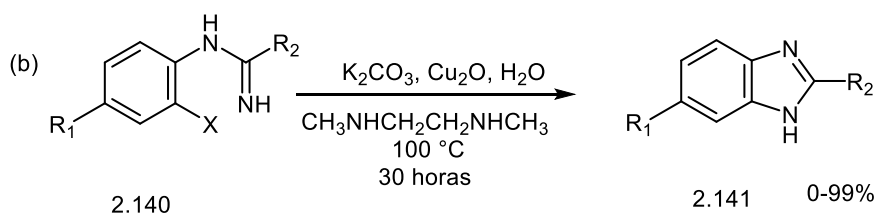
Esquema 2.22: Reducción/ciclación intramolecular de **2.136** para la síntesis de **2.137** en medio reductor.

En la actualidad, se usan otros reactivos para activar el hidrógeno en posición *orto* al grupo amidino o, en otros casos, este hidrógeno se sustituye por halógenos. En el Esquema 2.22 se pueden observar 2 reacciones: la reacción (a) implica el cierre de la respectiva amidina (**2.138**) con MOF-537 (Metal Organic Framework 537) en ácido benzoico y DMSO (sulfóxido de dimetilo)/DMF (*N,N*-dimetilformamida) para obtener el respectivo benzimidazol (**2.139**); la reacción (b) implica un cierre parecido, pero de una amidina con un átomo de halógeno en posición *orto* del anillo bencénico (**2.140**), catalizada por óxido de cobre con *N,N'*-dimetiletilendiamina como ligando para obtener el producto deseado (**2.141**). Esquema 2.23.^{50,51}



$R_1 = \text{H, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 4-I, 3-OMe, 4-OMe, 3-Br, 3-F-4-OMe}$

$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-5-F-C}_6\text{H}_3, 2\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-5-Cl-C}_6\text{H}_3$



$X = \text{Cl, Br, I}$

$R_1 = \text{Me, Cl, NO}_2, \text{OMe}$

$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_5, \text{Me, 4-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CN-C}_6\text{H}_4$

Esquema 2.23: Ciclación de amidinas aromáticas con activación de hidrógenos en posición *orto* (a) y con activación de halógenos en la misma posición (b)

2.2. REFERENCIAS

- 1.- Gaba, M., Mohan, C., *Med. Chem. Res.*, **2016**, 25, 173-210.
- 2.- Grimmett, M.R., *Sci of Synth*, **2002**, 12, 529-612.
- 3.- Ajani, O.O., Aderohunmu, D.V., Ikpo, C.O., Adedapo, A.E., Olanrewaju, I.O., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2016**, 349, 475-506.
4. - Chawla, A., Kaur, G., Sharma, A.K., *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res.*, **2012**, 2, 148-159.
5. - Hassan, M.T. (2007) *Bioactive Heterocycles III*. Springer. Berlin. Pág. 88.
- 6.- Ellis, G.P., Jones, R.T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1974**, 903-909.
7. - Wright, J.B., *Chem. Rev.*, **1951**, 48, 397-541.
8. - Katritzky, A.R., (2010) *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 3rd Edition, Elsevier Ltd, Amsterdam. Pág. 593.
9. - Joules, J.A., Mills, K. (2010) *Heterocyclic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons Publications, West Sussex. Pág. 505.
10. - Bansal, Y., Silakari, O., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 6208-6236.
11. - Song, D., Ma, S., *Chem. Med. Chem.*, **2016**, 11, 646-659.
- 12.-. Shrivastava, N., Naim, M.J., Alam, M.J., Nawaz, F., Ahmed, S., Alam, O., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2017**, 350, e1700040, 1-80.
13. - Alaqeel, S.I., *J. Saudi Chem. Soc.*, **2017**, 21, 229-237
14. - Yadav, G., Ganguly, S., *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 97, 419-443.
15. - Vitaku, E., Smith, D.T., Njardarson, J.T., *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 10257-10274.
16. - Narasimhan, B., Sharma, D., Kumar, P., *Med. Chem. Res.*, **2012**, 21, 269-283.
- 17.- Kedar, M.S., Dighe, N.S., Pattan, S.R., Musmade, D.S., Thakur, D., Bhosale, M., Gaware, V.M., *Der Pharma Chem*, **2010**, 2, 249-256.
- 18.- Maruthamuthu, Rajam, S., Stella, C.R., Dileepan, B., Ranjith, R., *J. Chem. Pharm. Res.*, **2016**, 8, 505-526.
- 19.- Hanušová, V., Skálová, L., Králová, V., Matoušková, P., *Curr. Cancer Drug Tar.*, **2015**, 15, 35-52.
- 20.- Elagab, H.A., *Elixir Appl. Chem.*, **2016**, 90, 37597-37638.
- 21.- Quiroz, H. (1999) *Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos*. Editorial Limusa. México. Pág. 460.

- 22.- Camargo, B., Cruz, A. (2001) Glosario de términos en parasitología y ciencias afines. Editorial Plaza y Valdés. México. Pág. 337.
- 23.- <http://vademecumavisa.org.ve/fichapro.php?recordId=687> (Consultado el 27/Marzo/2018).
- 24.- <http://vademecumavisa.org.ve/fichapro.php?recordId=529> (Consultado el 27/Marzo/2018).
- 25.- Pandeya, S.N., Rai, P., *J. Sci. Res. Phar.*, **2012**, *1*, 1-4.
- 26.- Mamedov, V.A., *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 42132-42172.
- 27.- Gordon, M.H. (1990) *Principles and Applications of Gas Chromatography in Food Analysis*. Ellis Horwood. London. Pág. 269.
- 28.- <https://www.vademecum.es/principios-activos-bendamustina-L01AA09> (Consultado el 27/Marzo/2018).
- 29.- Vormoor, B., Veal, G. J., Griffin, M.J., Boddy, A.V., Irving, J., Minto, L., Case, M., Banerji, U., Swales, K.E., Tall, J.R., Moore, A.S., Toguchi, M., Acton, G., Dyer, K., Schwab, C., Harrison, C.J., Grainger, J.D., Lancaster, D., Kearns, P., Hargrave, D., Vormoor, J., *Pediatr. Blood Cancer*, **2017**, *64*, e26351, 1-4.
- 30.-Izar, B., Sharfman, W., Hodi, F.S., Lawrence, D., Flaherty, K.T., Amaravadi, R., Kim, K.B., Puzanov, I., Sosman, J., Dummer, R., Goldinger, S.M., Lam, L., Kakar, S., Tang, Z., Krieter, O., McDermott, D.F., Atkins, M.B., *Cancer Med*, **2017**, *6*, 1904-1914.
- 31.- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952978> (Consultado el 27/Marzo/2018)
- 32.- Singh, N., Pandurangan, A., Rana, K., Anand, P., Ahamad, A., Tiwari, A.K., *Int Curr Pharm J*, **2012**, *1*, 119-127.
- 33.- Sachs, G., Shin, J.M., Howden, C.W., *Aliment Pharmacol. Ther.*, **2006**, *23 (Suppl. 2)*, 2–8.
- 34.- LARGERON, M., Huy, K.M., *Synthesis*, **2017**, *49*, A–M.
- 35.- <http://www.nytimes.com/1998/06/09/us/heart-drug-withdrawn-as-evidence-shows-it-could-be-lethal.html> (Consultado el 27/Marzo/2018).
- 36.- Oyama, M.A., Sleeper, M.M., Smith, S.W.K., Tilley, L.P. (2008) *Manual of Canine and Feline Cardiology*. 4th Edition. Elsevier Health Sciences. Santa Fe, NM. Pág. 127.
- 37.- Vickers, R.J., Tillotson, G.S., Nathan, R., Hazan, S., Pullman, J., Lucasti, C., Deck, K., Yacyshyn, B., Maliakkal, B., Pesant, Y., Tejura, B., Roblin, D., Gerding, D.N., Wilcox, M.H., *Lancet Infect. Dis.*, **2017**, *17*, 735-744.
- 38.- Khokra, S.L., Choudhary, D., *Asian J of Biochem and Pharm Res*, **2011**, *1*, 476-486.

- 39.- Bountra, C., Munglani, R., Schmidt, W.K. (2003) *Pain: Current Understanding, Emerging Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery*. Marcel Dekker. New York. Pag. 868.
- 40.- Gu, W., Miao, T.T., Hua, D.W., Jin, X.Y., Tao, X.B., Huang, C.B., Wang, S.F., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2017**, 27, 1296-1300.
- 41.- Navarrete-Vázquez, G., Moreno-Diaz, H., Estrada-Soto, S., Torres-Piedra, M., León-Rivera, I., Tlahuext, H., Muñoz-Muñiz, O., Torres-Gómez, H. Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of 2-(Substituted phenyl)-1H-benzimidazole Derivatives. *Syn Comm.* **2007**, 37 2815-2825
- 42.-Zhang, J., Yao, D., Jiang, Y., Huang, J., Yang, S., Wang, J., *Bioorg. Chem.*, **2017**, 72, 168-181.
- 43.- Bistrović, A., Krstulović, L., Harej, A., Grbčić, P., Sedić, M., Koštrun, S., Pavelić, S.K., Bajić, M., Raić-Malić, S., *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 143, 1616-1634.
- 44.- Menteşe, E., Bektaş, H., Sokmen, B.B., Emirik, M., Çakır, D., Kahveci, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2017**, 27, 3014-3018.
- 45.- Banerjee, S., Norman, D.D., Lee, S.C., Parrill, A.L., Pham, T.C.T., Baker, D.L., Tigyi, G.J., Miller, D.D., *J. Med. Chem.*, **2017**, 60, 1309-1324.
- 46.- Hu, Z., Zhao, T., Wang, M., Wu, J., Yu, W., Chang, J., *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 3152-3158.
- 47.- Ranjan, N., Story, S., Fulcrand, G., Leng, F., Ahmad, M., King, A., Sur, S., Wang, W., Tse-Dinh, Y.C., Arya, D.P., *J. Med. Chem.*, **2017**, 60, 4904-4922.
- 48.- Carbajales, C., Sawada, J.I., Marzaro, G., Sotelo, E., Escalante, L., Sánchez-Díaz, A., García-Mera, M.X., Asai, A., Coelho, A., *ACS Comb. Sci.*, **2017**, 19, 153-160.
- 49.- Nishiyama, Y., Fujimoto, M., Sonoda, N., Synlett, **2006**, 1, 109-111.
- 50.- Xu, F., Kang, W.F., Wang, X.N., Kou, H.D., Jin, Z., Liu, C.S., *RSC Adv.*, **2017**, 7, 51658-51662.
- 51.- Peng, J., Ye, M., Zong, C., Hu, F., Feng, L., Wang, X., Wang, Y., Chen, C., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 716-719.
- 52.- Yu-qin, J., Shu-hong, J., Xi-yong, L., Ya-min, S., Wei, L., Wei-wei, Z., Gui-qing, X. *Chemical Papers*, **2018**, 72, 1265–1276.

3.0. HIPÓTESIS

En vista de que, desde hace décadas, se han logrado llevar a cabo múltiples reacciones empleando fuentes alternas de energía; entonces, será posible obtener los derivados de benzimidazol, mediante el uso de energías alternativas como son infrarrojo, ultrasonido, microondas y una nueva combinación infrarrojo-ultrasonido, contribuyendo al conjunto de la química de los benzimidazoles y el protocolo de la Química Verde.

4.0. JUSTIFICACIÓN

Dada la importancia que han mostrado tener el benzimidazol y sus derivados en múltiples áreas, es considerado pertinente un nuevo estudio y optimización de su síntesis, empleando fuentes de energía alternativas a la térmica convencional y comparar los resultados obtenidos con esta fuente.

5.0. OBJETIVOS

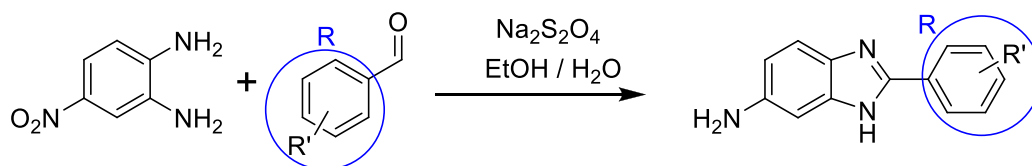
5.1. Objetivo general

1. Llevar a cabo la síntesis en un paso de 5-amino-2-fenil-1*H*-benzimidazoles dentro del contexto de la Química Verde, empleando diversas fuentes de energía y una novedosa combinación simultánea infrarrojo-ultrasonido (IR-US), empleando etanol como disolvente.

5.2. Objetivos particulares

1. Obtener una serie de 5-amino-2-aryl-1*H*-benzimidazoles dentro del contexto de la Química Verde, usando energías como la térmica convencional, infrarrojo, ultrasonido y la combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido.
2. Comparar los resultados con el uso de las diferentes fuentes alternas de energías empleadas y confrontarlos con los generados con la energía térmica convencional en la síntesis de las moléculas objetivo.
3. Caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C y Espectrometría de Masas (EM).

6.0. ESQUEMA GENERAL DE LA REACCIÓN



A

B R=H

C R' = H

D R' = 3,4-dimetoxi

E R' = 4-N(Me)₂

F R' = 2-NH₂

G R' = 3-NH₂

H R' = 4-NH₂

I R' = 2-NO₂

J R' = 3-NO₂

K R' = 4-NO₂

L R=H

M R' = H

N R' = 3,4-dimetoxi

O R' = 4-N(Me)₂

P R' = 2-NH₂

Q R' = 3-NH₂

R R' = 4-NH₂

S R' = 2-NO₂

T R' = 3-NO₂

U R' = 4-NO₂

Esquema 6.1. Rutas generales de reacción para la síntesis de 5(6)-amino-2-aryl-1H-benzimidazoles.

7.0. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

7.1. Material y equipo

Los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación 4-nitro-1,2-diaminobenceno, 4-nitro-,1,2-diaminobenceno, 2-nitrobenzaldehído, 3-nitrobenzaldehído, 4-nitrobenzaldehído, 4-dimetilaminobenzaldehído, 3,4,-dimetoxibenzaldehído, benzaldehído, ácido fórmico y ditionito de sodio.

Para determinar los puntos de fusión se utilizó un aparato de FISHER-JOHNS. Los espectros en el infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro de FTIR / FIR Spectrum 400 de Perkin-Elmer, utilizando la técnica de reflectancia totalmente atenuada ATR y las unidades se reportan en cm^{-1} . La Espectrometría de Masas de baja y alta resolución se realizó en un espectrómetro JEOL JMS-AccuTOF T100CC, mediante la técnica de Análisis Directo en Tiempo Real (DART, por sus siglas en inglés), los valores se expresan en unidades masa/carga (m/z). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN- ^1H) se realizaron en equipos VARIAN VXR-300s (300 MHz) y Mercury-300BB, los desplazamientos químicos están dados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se están en Hertz (Hz). Se utilizaron como disolventes cloroformo deuterado (CDCl_3) y sulfoxido de dimetilo hexadeuterado ($\text{DMSO-}d_6$). Para los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C se emplearon los mismos equipos mencionados para RMN ^1H .

7.2. Equipos experimentales

Infrarrojo: Una lata cilíndrica metálica casera eléctrica (29,5 cm de longitud con un diámetro de 15,3 cm de ancho, (Figura 7.1) diseñada para fijar y ajustar la posición de una bombilla de emisión de IR debajo de un matraz Erlenmeyer (Figura 8.2 2C) se ensambló con una lámpara de IR THERA-TERM OSRAM 250-Watt, 125 V que emite una longitud de onda de 1100 nm ($9,09 \text{ cm}^{-1}$). El dispositivo está adaptado con un diodo varicap (Figura 7.2 1B) para regular la salida de potencia. La temperatura de reacción fue monitoreada con un termómetro infrarrojo InfraPro®.

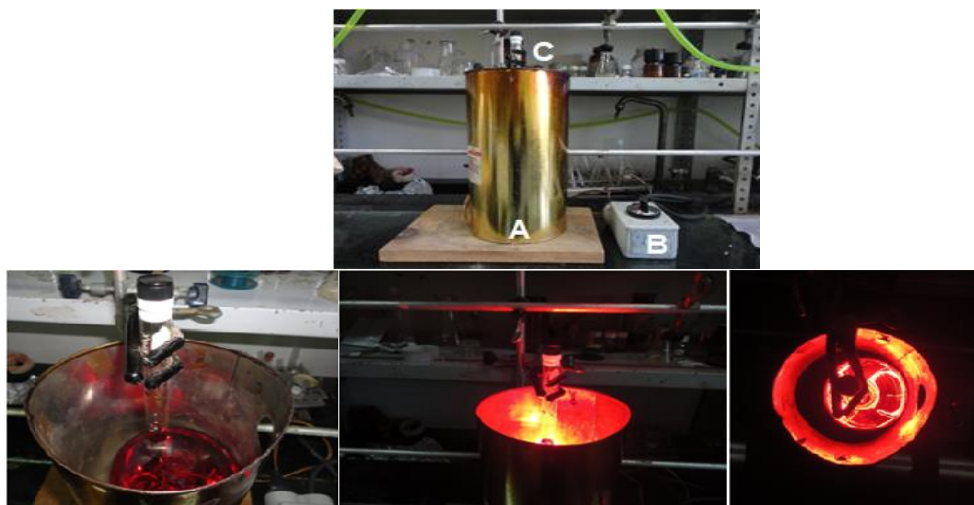


Figura 7.1. Descripción general del dispositivo IR casero adaptado como reactor para la síntesis de benzimidazoles (arriba) y reacción de funcionamiento (abajo).

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

Acoplamiento por ultrasonido-infrarrojo (SIUI): Los dispositivos utilizados en este proyecto se componen de dos bloques independientes: un procesador ultrasónico Cole Parmer de 500 vatios a 50 Hz (Figura 7.2 1A) y un dispositivo IR casero adaptado con una lámpara de IR THERA-TERM OSRAM de 250 vatios (Figura 7.2 1D), 125 V que emiten una longitud de onda de 1100 nm (9.09 cm^{-1}) y un termostato (Figura 7.2 1B) para regular la salida de potencia. Todas las reacciones se hicieron reaccionar después de colocar la lámpara de IR a 10 cm de distancia del matraz de reacción mientras se mantenía la sonda ultrasónica a 1,4 cm dentro del sistema de reactivos con el equipo de US trabajando al 80 % de potencia y el 50 % de amplitud a una frecuencia de irradiación de 20 KHz a 50 Hz, mientras que la temperatura de reacción fue monitoreada con un Termómetro Infrarrojo InfraPro®.

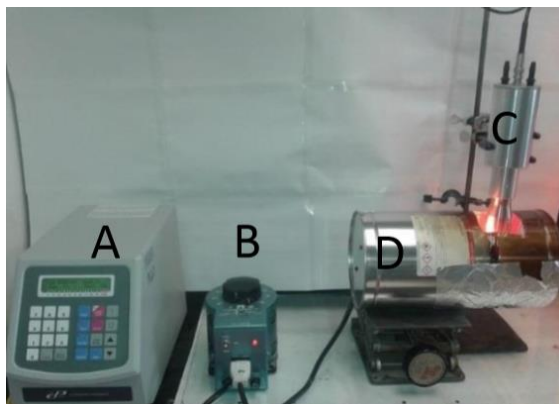


Figura 7.2. Configuración esquemática de los diseños utilizados para la síntesis orgánica asistida por SIUI.

Microondas: Se utilizó un reactor de síntesis de microondas monowave 300 de Anton Paar ((Figura 7.3). Todos los experimentos se llevaron a cabo en el L-103 del instituto de Química, en un vial de microondas sellado (20 ml) y la temperatura de reacción fue monitoreada con un termómetro de rubí sumergido.

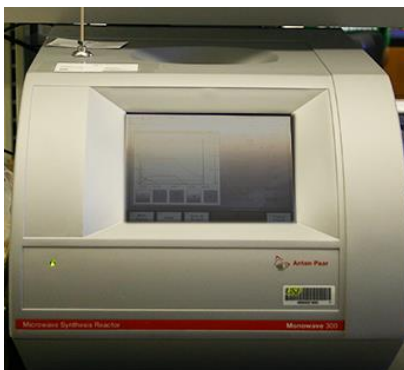


Figura 7.3. Vista general del equipo de microondas monowave 300 de Anton Paar.

8.0. SÍNTESIS GENERAL DE BENZIMIDAZOLES

Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 8.733 mmol de la 4-nitro-1,2-fenilendiamina (**A**) en 10 mL de etanol al que posteriormente se le agregaron 1.1 eq. (9.606 mmol) del respectivo benzaldehído (**B-K**) y Na₂S₂O₄ (6 eq. 52.4 mmol) en 7 mL de H₂O. Posteriormente se irradió con la energía correspondiente. Después del tiempo optimizado correspondiente de reacción, Tabla 9.1, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y el precipitado formado se filtró al vacío, se dejó secar, se purificó mediante cromatografía preparativa en silica gel empleando un sistema de elución hexano/acetato 7:3. Tabla 9.1 se presentan los resultados para la obtención de los compuestos **L-U**.

9.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

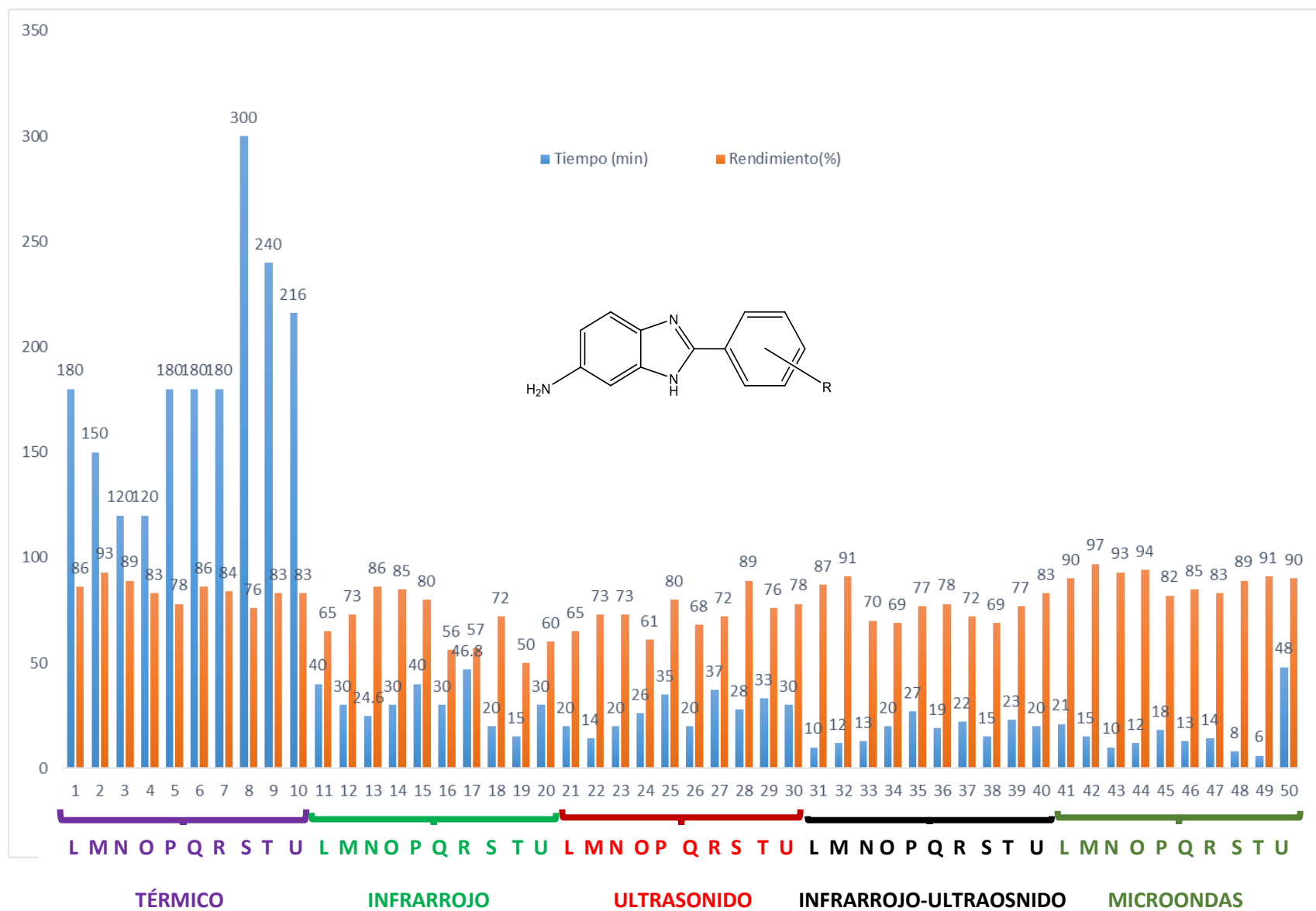
Tabla 9.1. Síntesis de 5(6)-fenilazo-1H-2-fenilbenzimidazoles

Compuesto	Térmico (74 °C)	IR (72 °C)	US (73 °C)	IR-US (76 °C)	MO (70 °C)	P.f (°C) Exp.
	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	Tiempo (min)/ Rendimiento (%)	
L	180 / 86	40 / 65	20 / 65	12 / 87	21 / 90	130-133
M	150 / 93	30 / 73	14 / 73	10 / 91	15 / 97	290-291
N	120 / 89	24.6 / 86	20 / 73	13 / 70	10 / 93	166-169
O	120 / 83	30 / 85	26 / 61	20 / 69	12 / 94	203-205
P	180 / 78	40 / 80	35 / 80	27 / 77	18 / 82	178-180
Q	180 / 86	30 / 56	20 / 68	19 / 78	13 / 85	184-186
R	180 / 84	46.8 / 57	37 / 72	22 / 72	14 / 83	210-211
S	300 / 76	20 / 72	28 / 89	15 / 69	8 / 89	223-225
T	240 / 83	15 / 50	33 / 76	23 / 77	6 / 91	230-231
U	216 / 83	30 / 60	30 / 78	20 / 83	48 / 90	210-213

Como se ha podido observar en investigaciones anteriores, esperando que sea un patrón que se repita a lo largo de este análisis de resultados, la irradiación microondas generó los mejores resultados con los

tiempos de reacción más cortos (5-15 minutos) y los mejores rendimientos de reacción (90-97%), seguido de, en este último aspecto, la energía térmica (76-93%) y de la combinación simultánea de IR-US (69 – 91%). Sin embargo, como ya se ha visto anteriormente, la opción térmica no ha sido ni es, en este caso, una buena opción de síntesis de las moléculas objetivo, debido a los largos tiempos de reacción (2-5 horas). De acuerdo a nuestros resultados, la siguiente mejor opción para esta síntesis de los derivados de benzimidazol del presente trabajo es la combinación simultánea IR-US, con los intervalos de irradiación muy próximos a los de la energía microondas (10 – 23 minutos) y rendimientos de reacción de 69-91%. También, las energías de IR y US independientes presentan resultados muy similares en tiempos 15 – 30 minutos y 14 – 33 minutos y rendimientos de 50 – 86% y 61 – 89%, respectivamente, por lo que cualquiera de ellas llegarían a ser una buena opción para elegir las, a menos que el criterio de elección se tornara más estricto y el ligero mayor rendimiento que presenta US fuera el factor determinante para la síntesis. Además, la elección de la mejor fuente de energía se puede remitir a la capacidad de carga de reactivos iniciales que cada equipo es capaz de procesar, por lo que, en pequeñas y medianas cantidades, la irradiación de microondas es la elección por excelencia, mientras que, para valores mayores de reactivos las energías de US e IR son mejor opción, bajo el criterio mencionado.

La deducción y corroboración en la eficiencia de energías se puede ver y analizar en la gráfica 9.1.



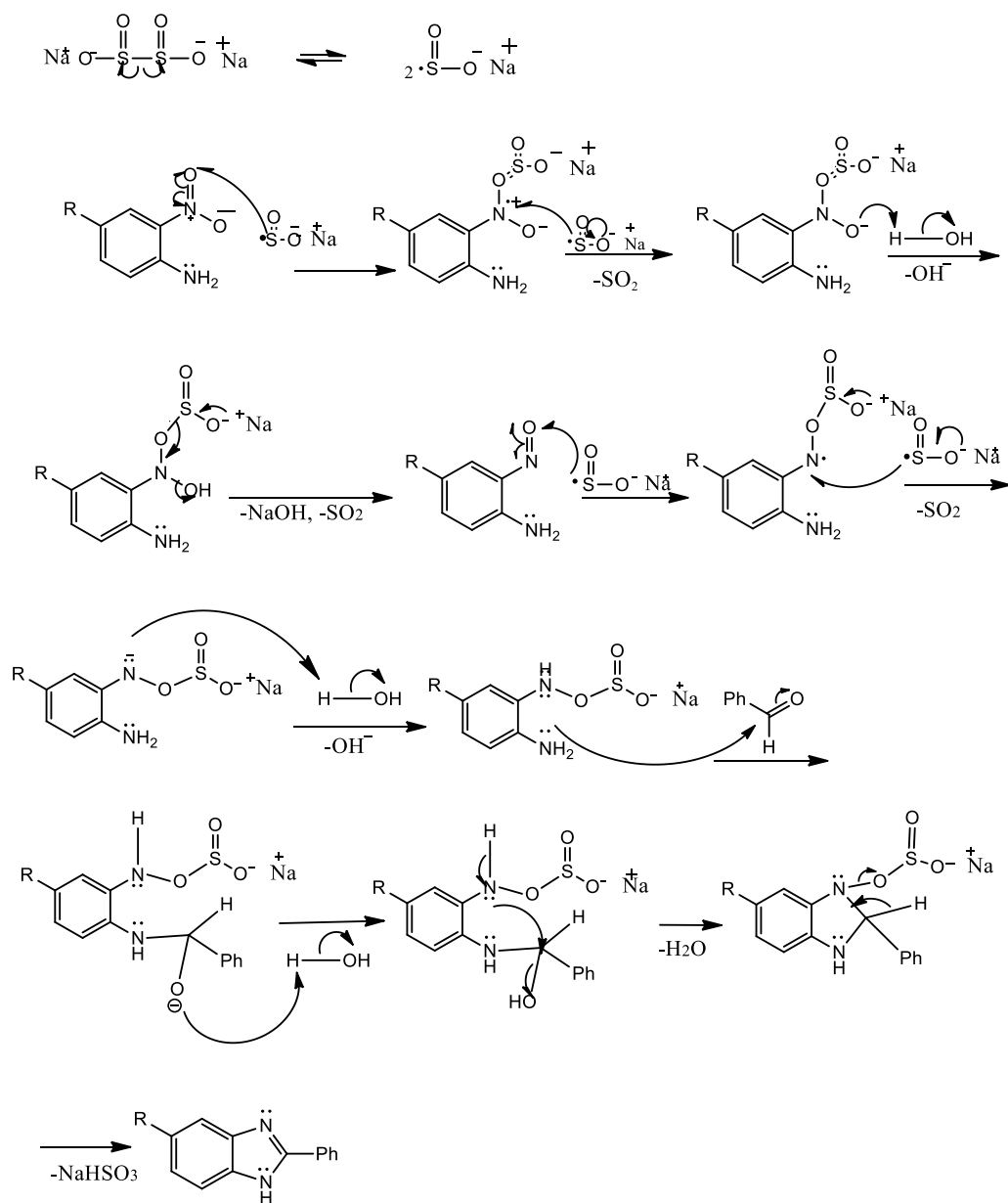
Gráfica 9.1. Tiempos y rendimientos para la síntesis 5(6)-amino-2-aryl-1H-benzimidazoles

Por otra parte, los efectos electrodonadores o electroattractores de los sustituyentes en el benzaldehído correspondiente, no impactan de manera decisiva en el rendimiento de los productos, ya que permanecen casi iguales.

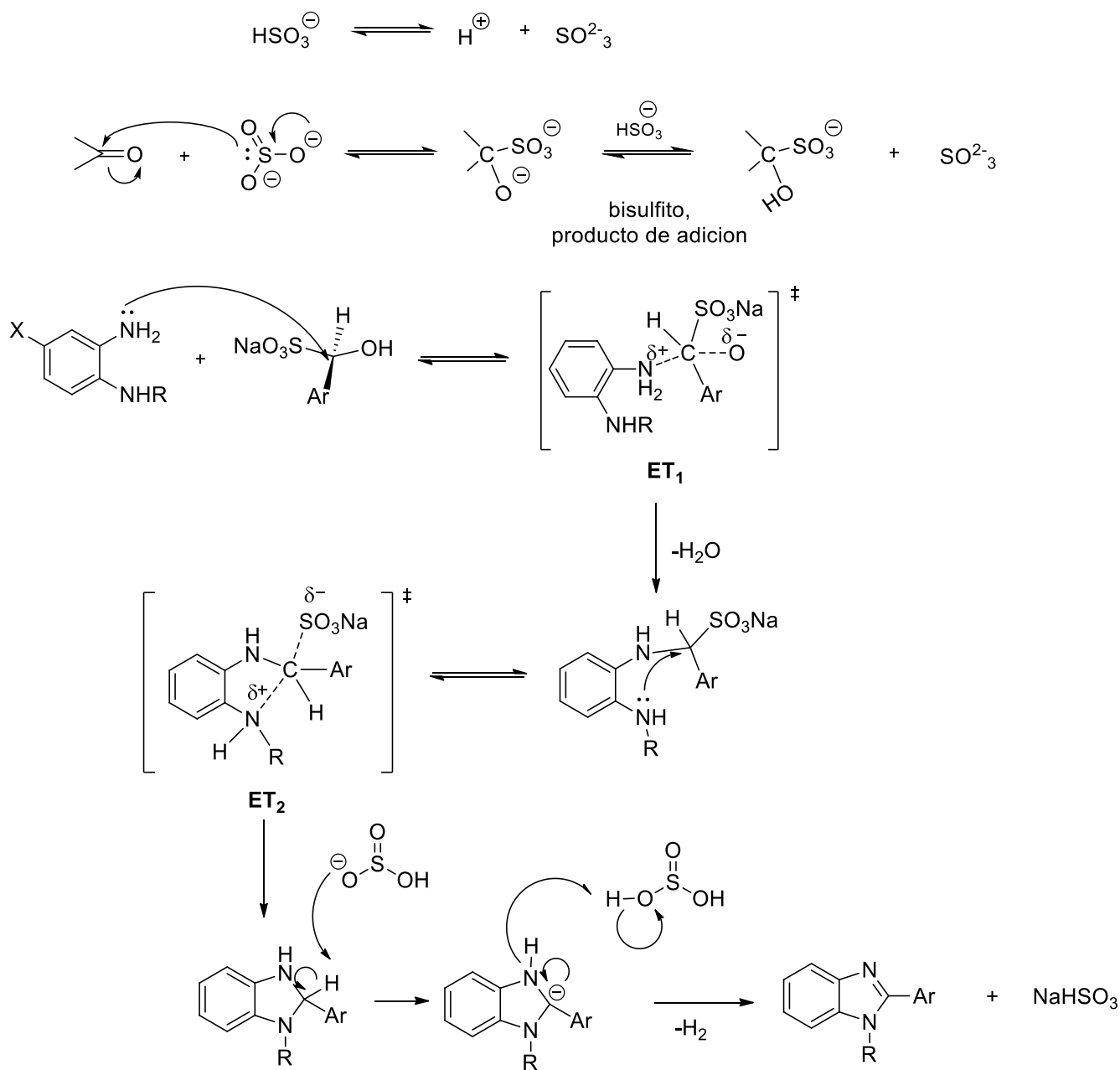
Por otra parte, se corroboró experimentalmente que el $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ actúa como agente reductor del grupo nitro a grupo amino al reducir el 4-nitro-1,2-fenilendiamina a benceno-1,2,4-triamina *in situ* empleando la misma metodología presentada para la obtención de los derivados benzimidazólicos, donde la reacción de carácter reductivo del $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, es producir la ciclación del benzimidazol, y por ser agente reductor, este acaba oxidándose obteniéndose los compuestos NaHSO_3 , SO_2 y HSO_2 , como se muestra en el siguiente mecanismo de reacción. Esquema 9.1.

En los resultados obtenidos de la síntesis de benzimidazoles se propone el mecanismo del esquema 9.2 en el cual la reacción de formación empleando la 2-nitroanilina sustituida respectiva y el benzaldehído sustituido correspondiente, empleando ditionito de sodio como agente redox, en donde éste reduce por vía radicales libres al grupo nitro y posteriormente facilita la ciclación con el grupo aldehído para obtener el benzimidazol correspondiente, y liberando sulfito de sodio como subproducto.

El mecanismo anterior es cuando hay un grupo nitro en posición *orto* a un grupo amino; pero también, cuando se encuentra *in situ* el derivado de la *orto*-fenilendiamina, el bisulfito de sodio, NaHSO_3 , formado como subproducto del $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, por medio de una reacción redox bisulfítica se obtiene exclusivamente la mono-sustitución en la posición dos de la molécula de benzimidazol.⁵² Esquema 9.2



Esquema 9.1. Mecanismo para la reacción de formación de benzimidazoles, empleando la 2-nitroanilina sustituida y el benzaldehído sustituido correspondiente, empleando ditionito de sodio para el proceso redox.



Esquema 9.2. Síntesis de benzimidazoles empleando NaHSO_3 .

9.1. ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO Y ESPECTROMÉTRICO

A manera representativa se discutirán los espectros del compuesto N a continuación:

En el espectro de infrarrojo la banda en 3251 cm⁻¹ se asignó para el enlace N-H; en 3072 cm⁻¹ para los CH's aromáticos, mientras que en 2935 cm⁻¹ son los metilos, en 1634 cm⁻¹ aparece la banda de CN; mientras que en 1607 cm⁻¹ aparece C=C.

Los datos correspondientes a la espectrometría de masas del compuesto N, realizado con la técnica DART m/z ($[M + 1]^+$) puede observarse de acuerdo a este método una m/z calculada para alta resolución de 253.14085 y un pico con una m/z encontrada de 253.12518 (100) $[M+1]^+$ que corresponde a una formula molecular mínima de C₁₅H₁₇N₄.

En RMN ¹H en 3.94 ppm aparece una señal simple, para dos protones intercambiables pertenecientes al grupo NH₂, en 4.18 ppm aparece una señal simple que integra para 6 protones correspondiente a los metilenos del grupo dimetilamino, mientras que en 6.32 ppm aparece una señal simple que integra para un protón H₄, y una señal doble centrada en 6.53 ppm, con un $J = 7.5$ Hz, el cual integra para un protón H₆, más adelante aparece una señal doble centrada en 6.66 con una $J = 7.8$ Hz la cual integra para dos protones H_{10,12}; una señal doble centrada en 6.97 ppm integra para un protón, H₇, con una $J = 7.5$ Hz; luego una señal doble centrada en 7.31 ppm integra para dos protones, H_{9,10}, con una $J = 8.4$ Hz, y finalmente en 11.08 ppm aparece una señal simple que integra para un protón intercambiable NH. En lo que correspondiente a RMN ¹³C a 56.2 ppm aparecen los carbonos de los grupos metilo unidos al nitrógeno C₁₄ y C₁₅, luego en 96.1 aparece la señal para C₄ y 108.8 ppm están los carbonos C₁₀, C₁₂, que se encuentran en posición orto respecto al grupo dimetilamino; mientras en 113.7 ppm está el carbono C₆; en 113.8 ppm encontramos al carbono cuaternario C₈ y en 114.4 ppm aparece la señal para el carbono C₇, mientras que en 129.0 aparece la señal asignada a los carbonos C_{9,13} que se encuentran en posición meta al grupo dimetilamino; los carbonos cuaternarios C_{3a,7a}, C₅, y C₁₁ aparecen en 133.2, 146.1, 148.0 y finalmente en 153.4 ppm, se encuentra la señal, asignada al C₂ el cual está unido al anillo de benceno.

10.0. CONCLUSIONES

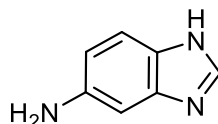
Se ha desarrollado una metodología práctica, eficaz y sencilla para la preparación de derivados 6-amino benzimidazoles monosustituídos útiles como estrategias rápidas de síntesis empleando fuentes alternas de energía, por lo que se implementó una nueva estrategia para la reducción del grupo nitro a amino y ciclación de diversos derivados de benzimidazol.

En la síntesis de benzimidazoles, los rendimientos obtenidos muestran dependencia al tiempo de exposición, aunque se observó un patrón general acerca de cómo las diferentes fuentes de energía y los efectos electrónicos de los reactivos impactan en el rendimiento global y la tasa de reacción en la síntesis de benzimidazoles, encontramos que las reacciones asistidas por IR y MO resultan los mejores, mientras que US y SIUI aunque algo diferentes a las fuentes IR y MO, mejoraron sobre todo los parámetros con respecto al calentamiento térmico convencional, por lo que el uso de energía térmica representa un enfoque inconveniente en términos de consumo de energía, costos de operación y rendimientos.

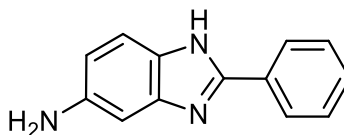
11.0. PROSPECTIVAS

Se podrán 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, puesto que en energía térmica convencional son temperaturas muy altas las requeridas (220 °C) y con catalizadores como el ácido polifosfórico (PPA), esto con la finalidad de activar la posición de cierre del heterociclo.

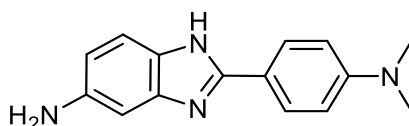
12.0 DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS BENZIMIDAZOLES OBTENIDOS



5(6)-Amino-1H-benzimidazol (L): Polvo blanco; [lit. 28]; P.f. 107-109 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3276, 3151 (NH), 2930, 2898 (CH's), 1635 (CN), 1506 (C=C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 5.20 (sb, 2H, NH₂), 6.51 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 97.0, 111.7, 117.3, 133.2, 137.2, 139.8, 144.8 ppm. EM-AR-DART m/z ($[M + 1]^+$): Calculado para C₇H₈N₃: 134.07182, encontrado: 134.07281.

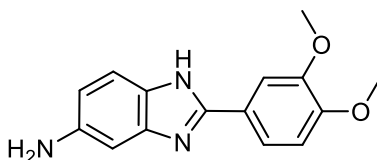


5(6)-Amino-2-Fenil-1H-benzimidazol (M): Polvo blanco; [lit. 29]; P.f. 190-192 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3421, 3263 (NH), 3066, 2949, 2782 (CH's), 1641 (CN), 1477 (C=C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 5.02 (s, 1H, NH₂), 6.86 (q, $J = 9.0$ and 3.0 Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 4H), 8.15 (q, $J = 6.0$ and 3.0 Hz, 2H), 12.47 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 104.7, 110.7, 113.8, 126.7, 127.0, 129.2, 131.6, 142.4, 144.0, 155.0, 162.6 ppm. EM-AR-DART m/z ($[M + 1]^+$): Calculado para C₁₃H₁₂N₃: 210.10312, encontrado: 210.10372.

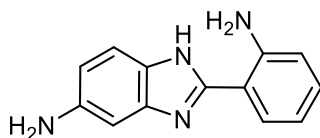


5(6)-Amino-2-(4-N,N-Dimetilaminofenil)-1H-benzimidazol (N): Polvo blanco; P.f. 260-264 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3251 (NH), 3072, 2935, 611 (CH's, CH₃), 1634 (CN), 1607 (C=C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ : 3.94 (sb, 2H, NH₂), 4.18 (s, 6H, 2CH₃), 6.32 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 7.8$

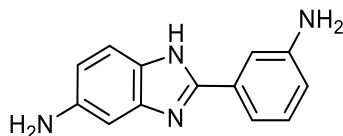
Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 11.08 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ : 56.2, 96.1, 108.8, 113.7, 113.8, 114.4, 123.7, 129.0, 133.2, 146.1, 148.0, 153.4 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4$: 253.14085, encontrado: 253.12518.



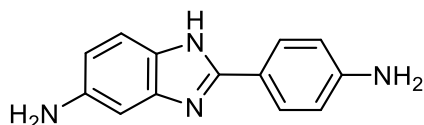
5(6)-Amino-2-(3,4-Dimetoxifenil)-1H-benzimidazol (Ñ): Polvo blanco; P.f. 203-206 °C; IR (ATR): ν_{max} en cm^{-1} : 3238 (NH), 3064, 2929, 2837 (CH's, CH_3), 1665 (CN), 1509 (C=C). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ : 3.50(s, 3H, CH_3), 3.98 (s, 3H, CH_3), 5.61 (sb, 2H, NH_2), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 10.81 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ : 56.0, 95.6, 111.6, 112.5, 115.6, 119.2, 123.5, 134.6, 140.2, 143.2, 148.0, 153.2 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$: 270.12425, encontrado: 270.12413.



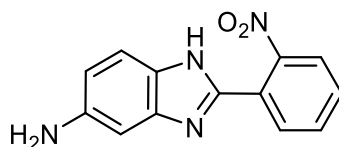
5(6)-Amino-2-(2-Aminofenil)-1H-benzimidazol (O): Polvo gris; P.f. 278-280 °C; IR (ATR): ν_{max} en cm^{-1} : 3344, 3240 (NH), 3063, 2976, 2933 (CH's), 1622 (CN), 1591 (C=C). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ : 5.05 (s, 2H, NH_2), 6.0.3 (s, 2H, NH_2), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 11.04 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ : 99.1, 108.4, 11.8, 113.7, 113.8, 116.0, 125.5, 130.5, 134.3, 136.3, 142.1, 143.7, 157.9 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4$: 225.11402, encontrado: 225.11385.



5(6)-Amino-2-(3-Aminofenil)-1H-benzimidazol (P): Polvo gris; P.f. 284-286 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3397, 3222, 3218 (NH), 3131, 2995, 2893 (CH's), 1639 (CN), 1610 (C=C). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ 5.06 (s, 2H, NH_2), 6.03 (s, 2H, NH_2), 6.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz 1H), 6.90 (s, 1H), 7.38-7.41 (t, 2H), 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 10.94 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 96.1, 112.3, 114.8, 116.3, 117.5, 118.2, 124.3, 127.1, 130.0, 131.0, 133.1, 139.5, 143.2, 148.1, 154.4 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4$: 225.11402, encontrado: 225.11471.

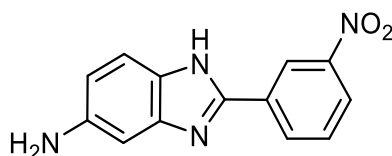


5(6)-Amino-2-(4-Aminofenil)-1H-benzimidazol (Q): Polvo gris; P.f. > 350 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3454, 3330, 3224 (NH), 3059, 2875, 2777 (CH's), 1640 (CN), 1606 (C=C). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 5.46 (sb, 4H, 2NH_2), 6.72-6.78 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.22 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 97.5, 112.0, 115.1, 116.0, 116.1, 128.2, 130.0, 131.0, 135.1, 139.7, 144.3, 145.1, 152.4 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4$: 225.11402, encontrado: 225.11447.

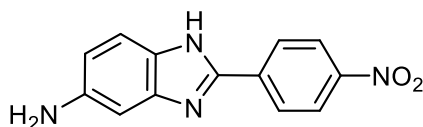


5(6)-Amino-2-(2-Nitrofenil)-1H-benzimidazol (R): Polvo amarillo; P.f. 210-213 °C; IR (ATR): ν_{\max} en cm^{-1} : 3281, 3198 (NH), 3062 (CH's), 1644 (CN), 1601 (C=C), 1524, 1344 (NO_2), 693, 615 (sust 1,2,4), 800 (sust 1,2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 5.77 (s, 2H, NH_2), 6.56 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.57

(s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73-7.78 (t, 1H), 7.95-8.02 (m, 1H), 8.07-8.13 (m, 2H), 11.52 (sb, 1H, NH) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 98.1, 110.2, 117.4, 121.7, 122.3, 130.3, 132.2, 133.7, 134.2, 137.2, 145.6, 148.2, 148.8 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$: 255.08820, encontrado: 255.08797.



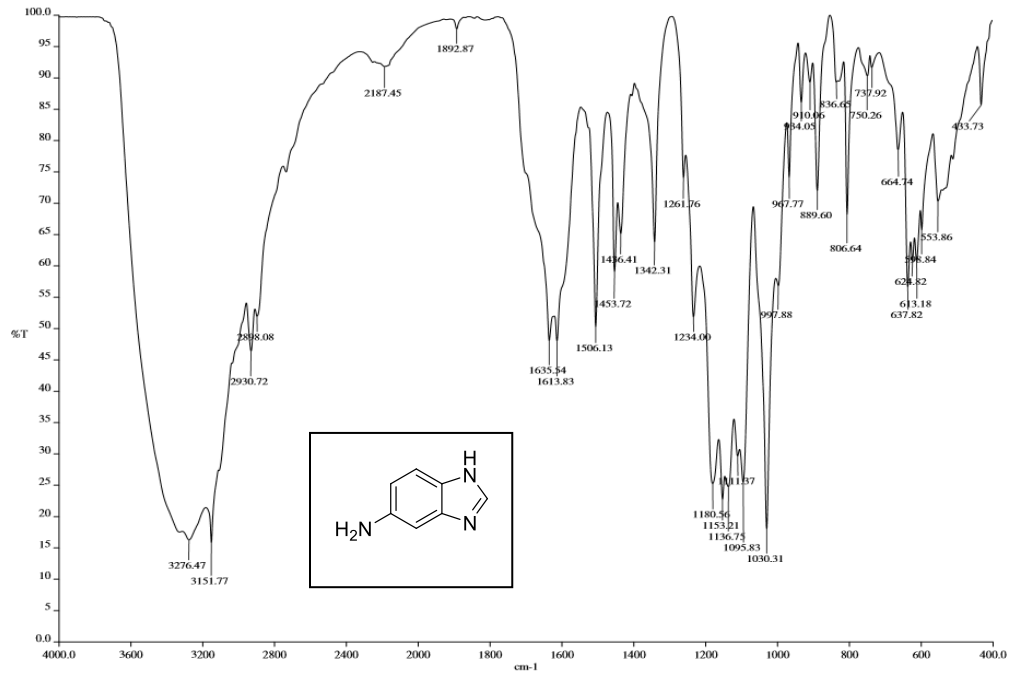
5(6)-Amino-2-(3-Nitrofenil)-1H-benzimidazol (S): Polvo amarillo; P.f. 230-231 °C; IR (ATR): ν_{max} en cm^{-1} : 3210 (NH), 3063 (CH's), 1645 (CN), 1602 (C=C), 1520, 1347 (NO_2), 703, 614 (sust 1,2,4), 860, 801, 699 (sust. 1,3). ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 5.29 (sb, 2H, NH_2), 6.68 (t, $J = 7.5$ Hz 1H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 13.87 (sb, 1H, NH) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 98.2, 98.5, 110.5, 115.5, 116.6, 122.4, 127.8, 130.9, 132.7, 135.0, 138.6, 144.0, 148.7, 153.0 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$: 255.08820, encontrado: 255.08822.



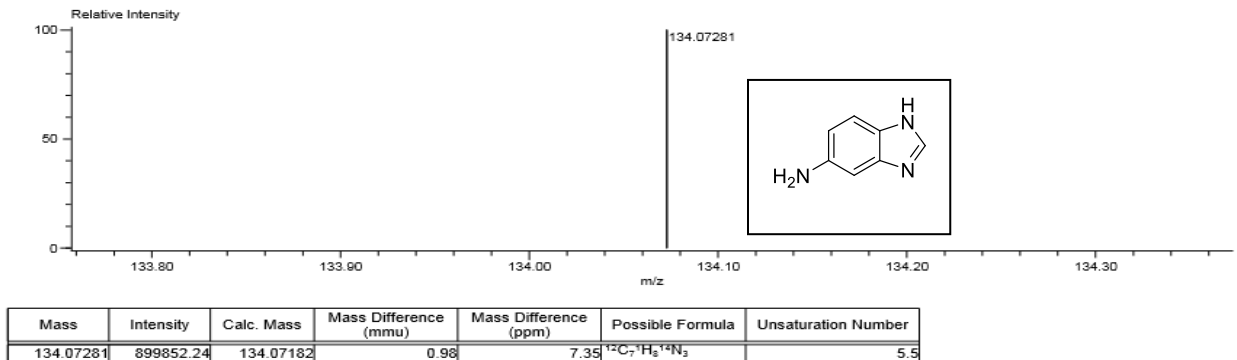
5(6)-Amino-2-(4-Nitrofenil)-1H-benzimidazol (T): Polvo blanco; P.f. 223-225 °C; IR (ATR): ν_{max} en cm^{-1} : 3454, 3330, 3224 (NH), 3059, 2875, 2777 (CH's), 1640 (CN), 1606 (C=C), 695, 610 (sust 1,2,4), 801 (sust. 1,4). ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 5.55 (sb, 2H, NH_2), 7.13 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 8.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 11.08 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ : 99.5, 111.8, 120.6, 122.6, 129.6, 135.7, 141.8, 145.4, 148.6, 152.2 ppm. EM-AR-DART m/z ($[\text{M} + 1]^+$): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$: 255.08820, encontrado: 255.08834.

13.0 ANEXOS

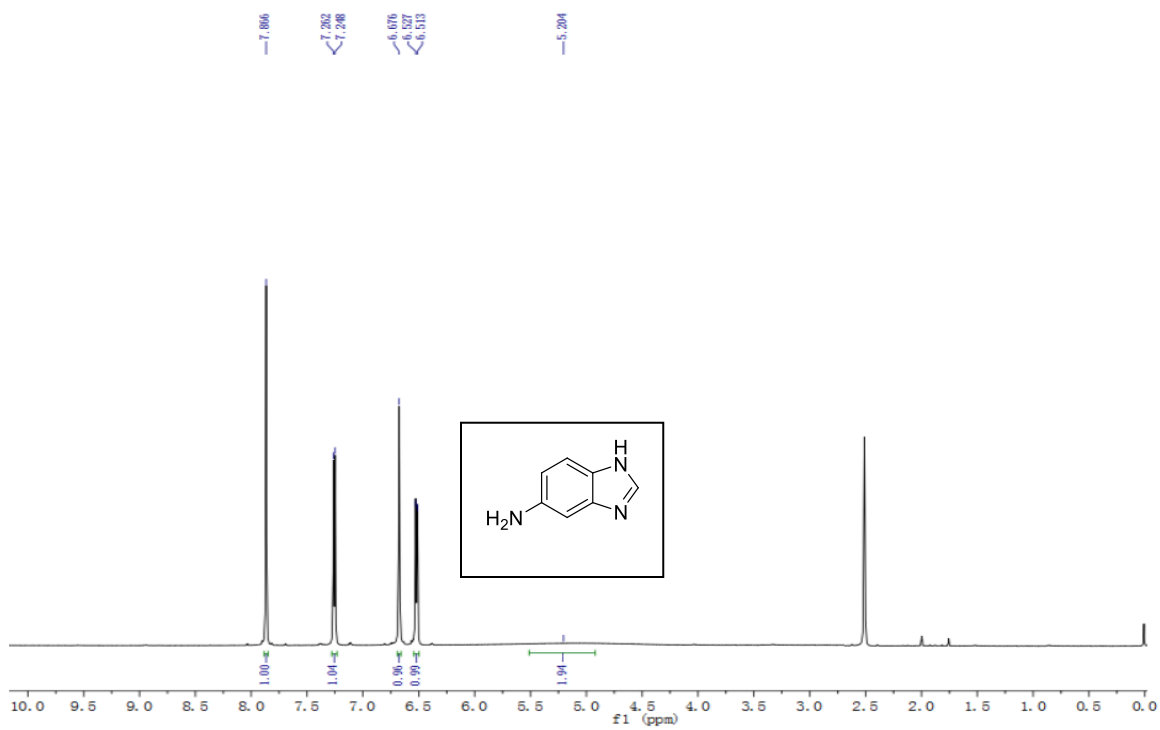
PONER LA LETRA CLAVE DE CADA COMPUESTO (AL FINAL DEL NOMBRE)



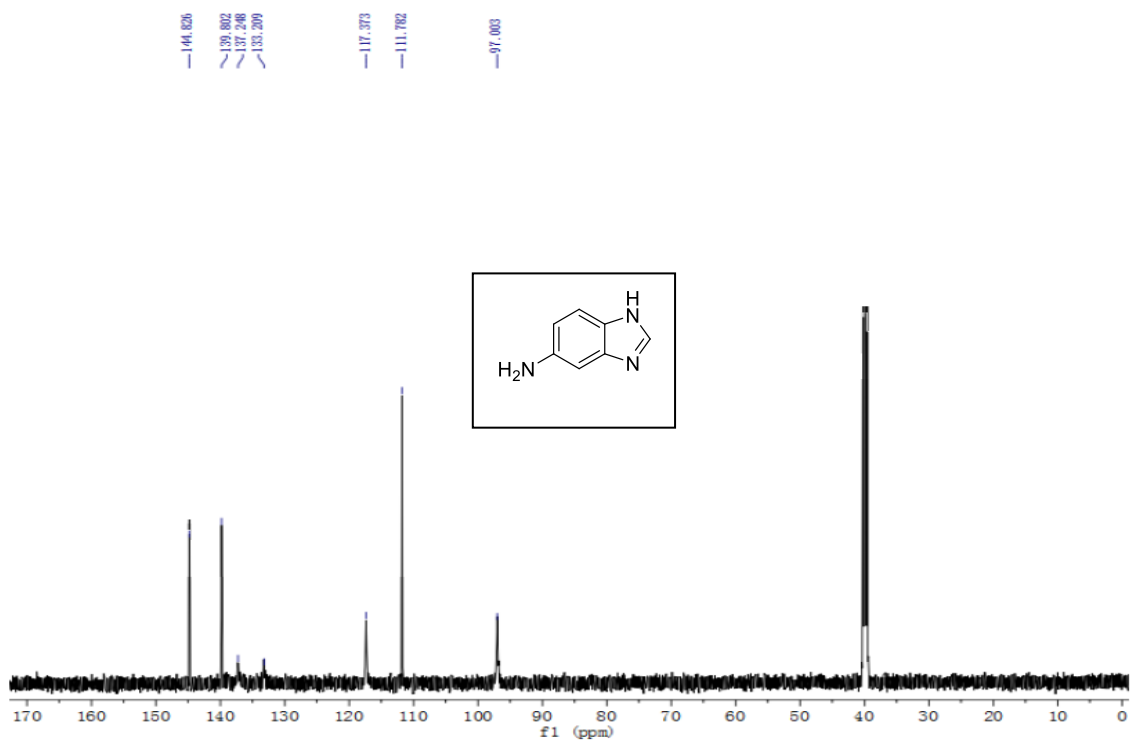
Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-amino-1H-benzimidazol



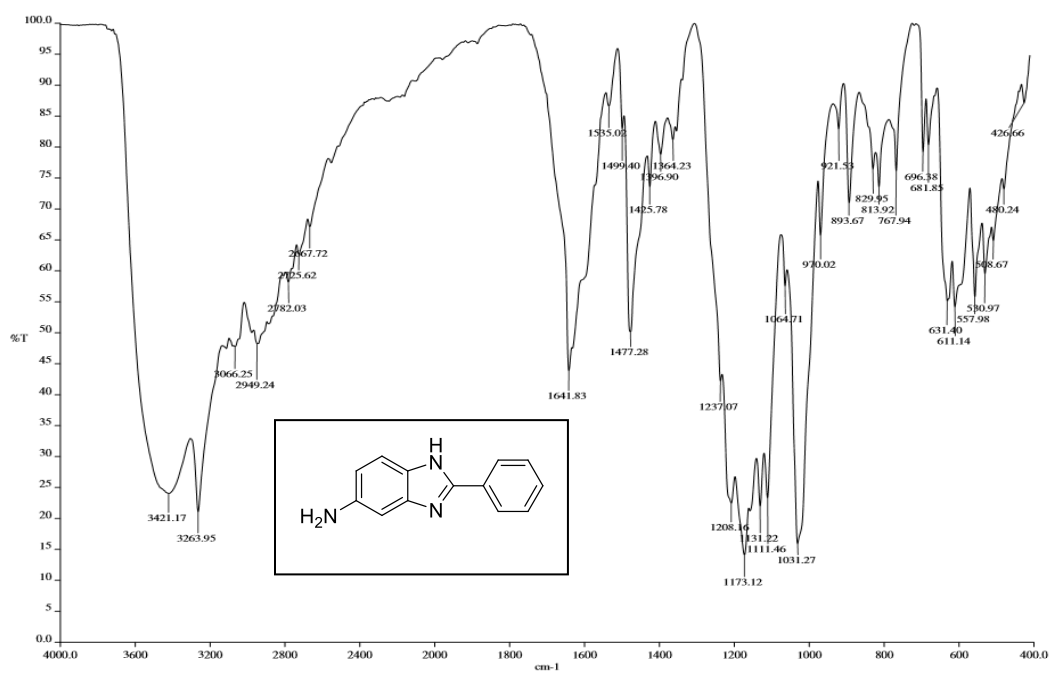
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-amino-1H-benzimidazol



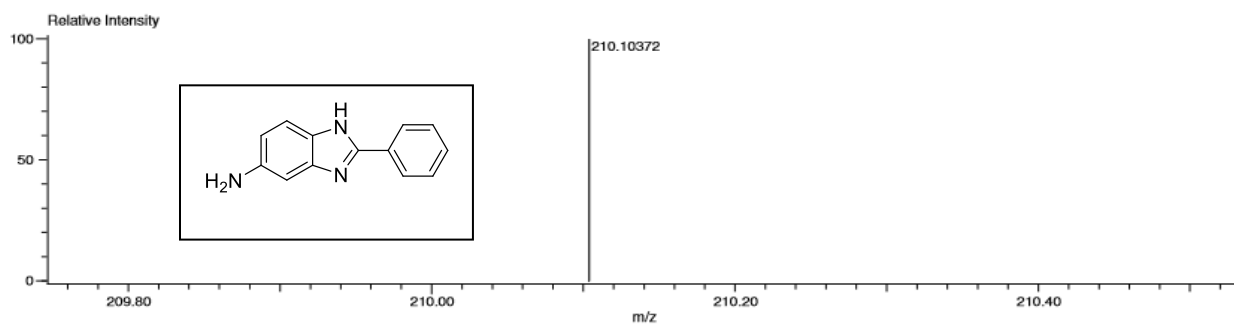
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 5(6)-amino-1H-benzimidazol



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 5(6)-amino-1H-benzimidazol

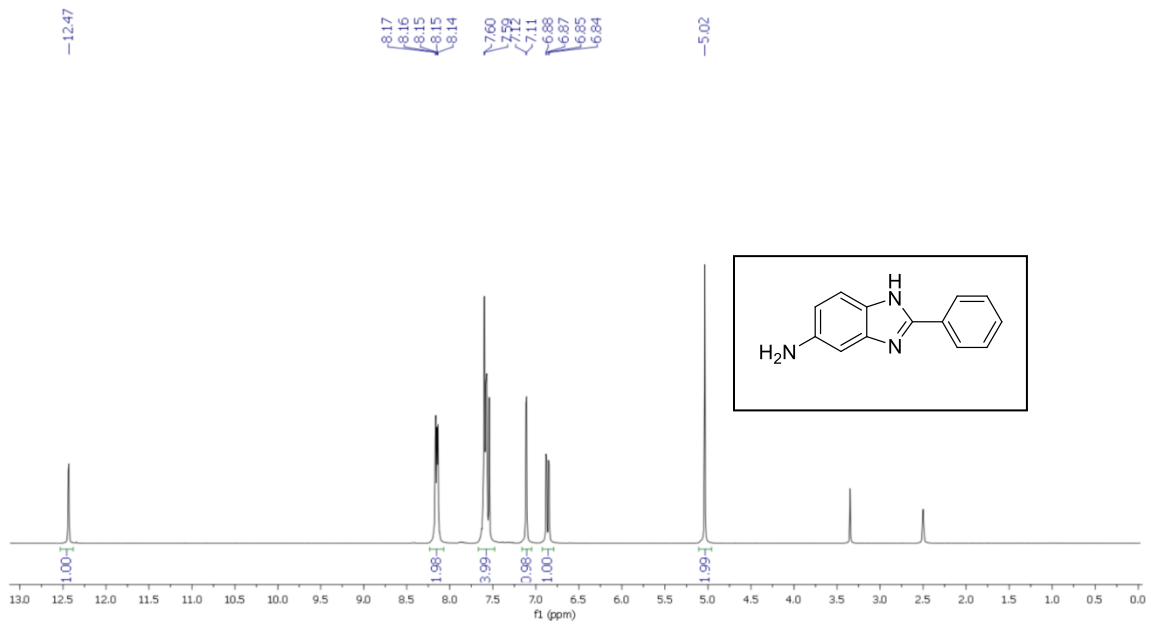


Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-amino-2-(fenil)-1H-benzimidazol

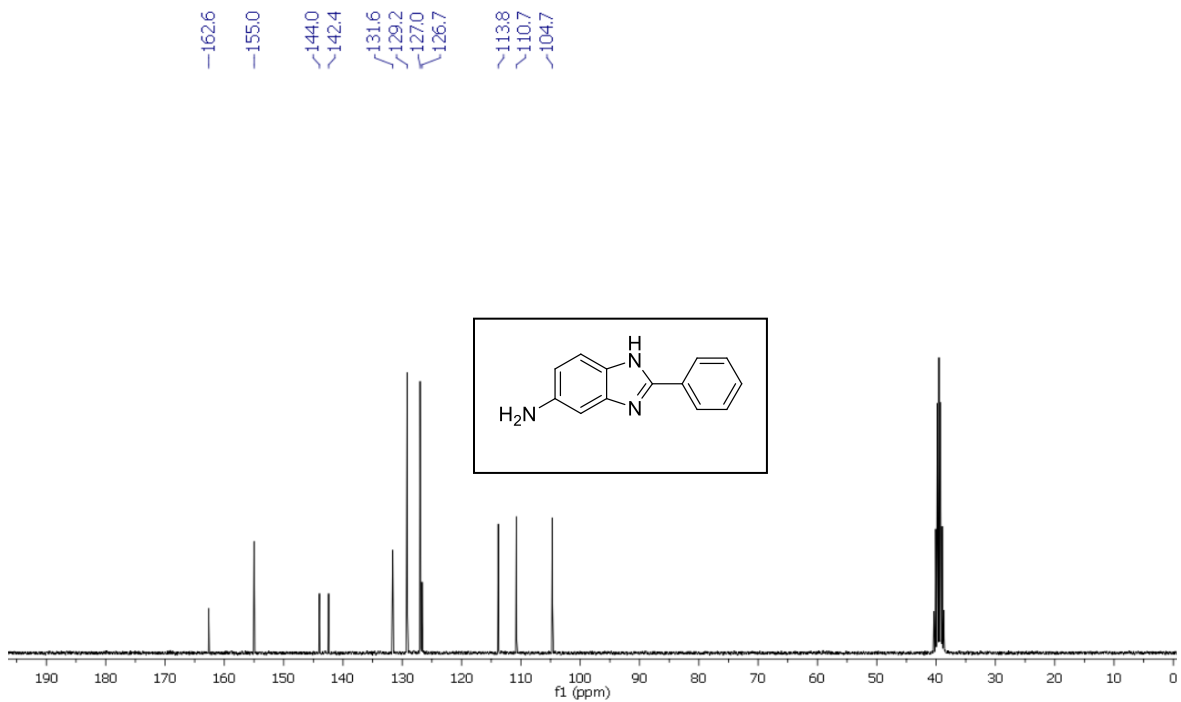


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
210.10372	58935.16	210.10312	0.60	2.87	¹² C ₁₃ ¹ H ₁₂ ¹⁴ N ₃	9.5

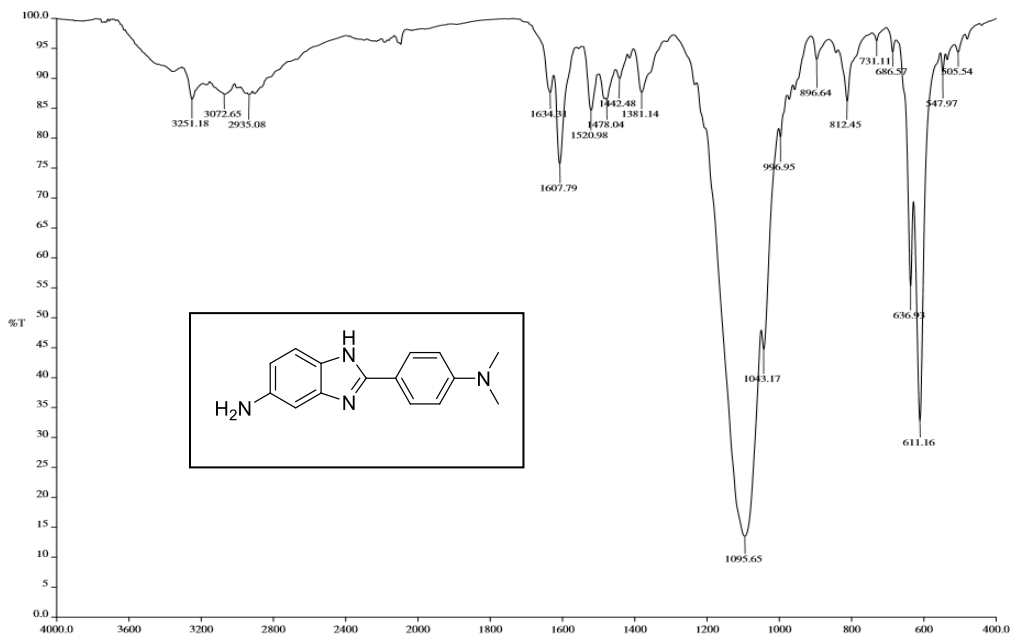
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-amino-2-(fenil)-1H-benzimidazol



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm $\text{DMSO-}d_6$), 5(6)-amino-2-(fenil)-1H-benzimidazol

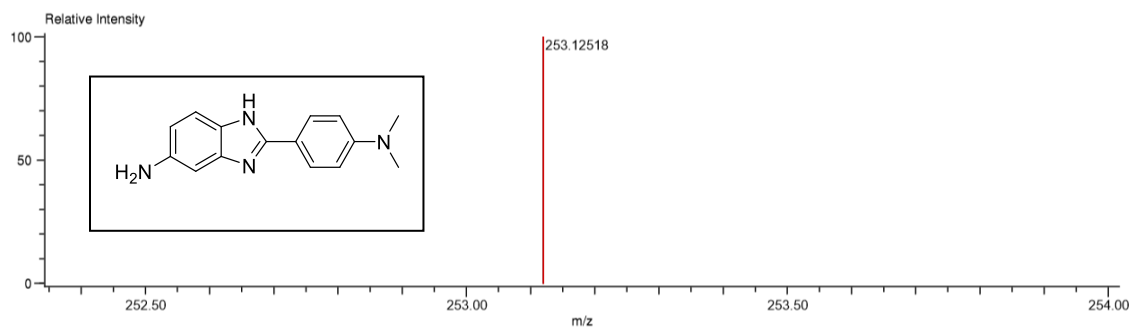


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm $\text{DMSO-}d_6$), 5(6)-amino-2-(fenil)-1H-benzimidazol



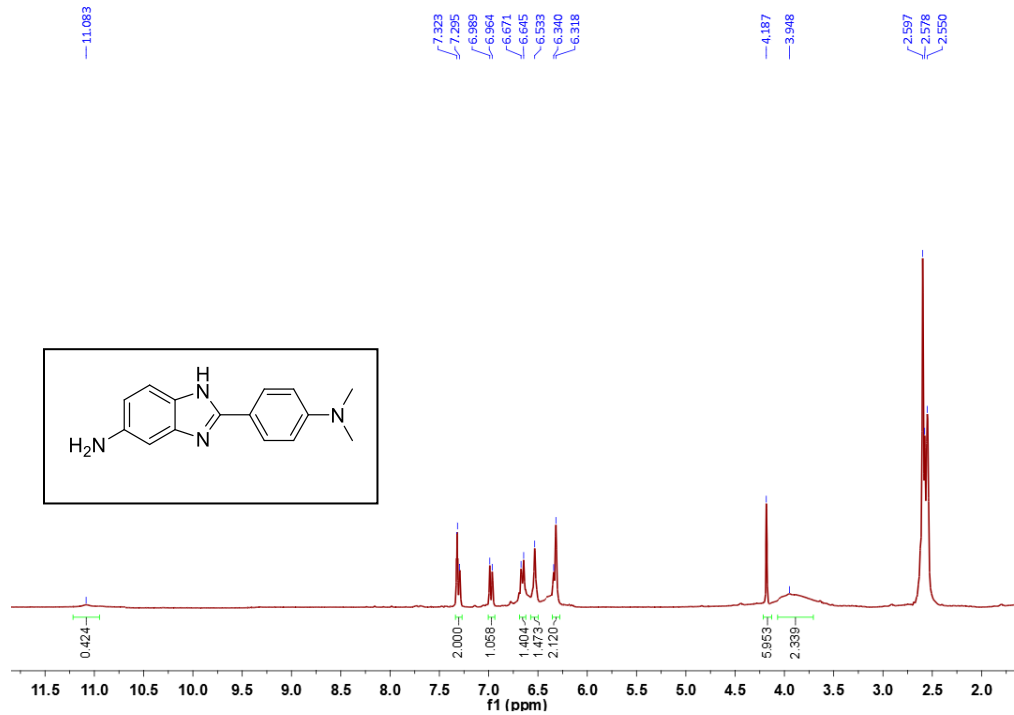
Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-amino-2-(4-dimetlaminofenil)-1H-benzimidazol

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu) Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:Both)
 Element:¹²C:0 .. 40, ¹H:0 .. 100, ¹⁴N:3 .. 5

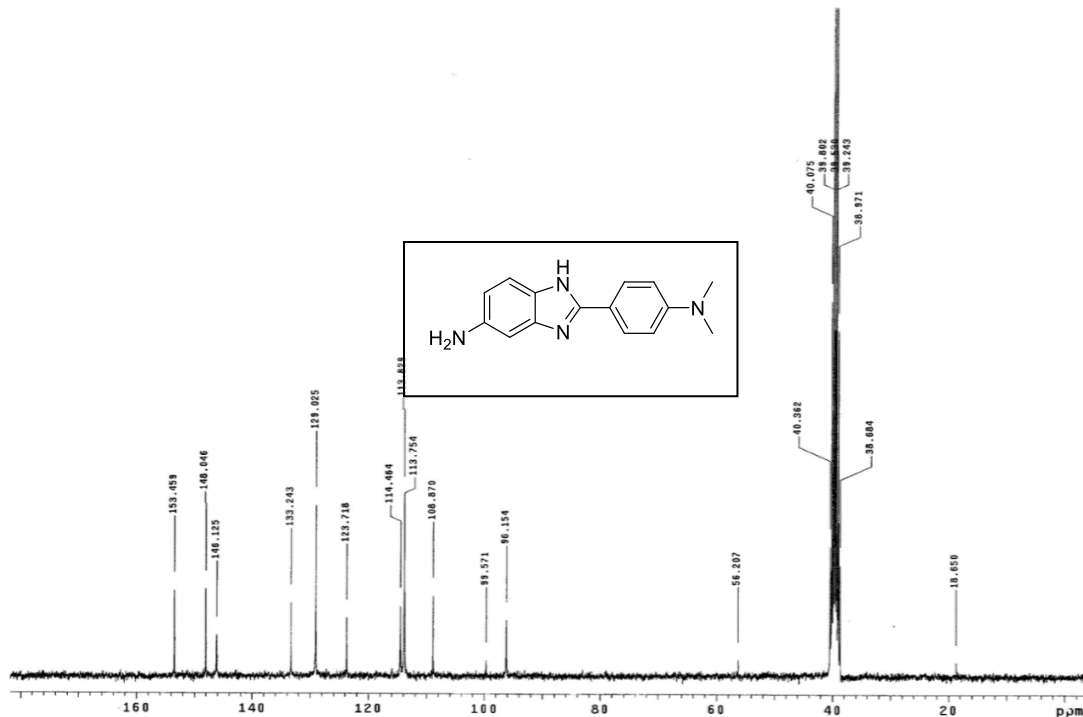


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
253.12518	91236.92	253.14085	0.26	0.90	¹² C ₁₅ ¹ H ₁₇ ¹⁴ N ₄	9.5

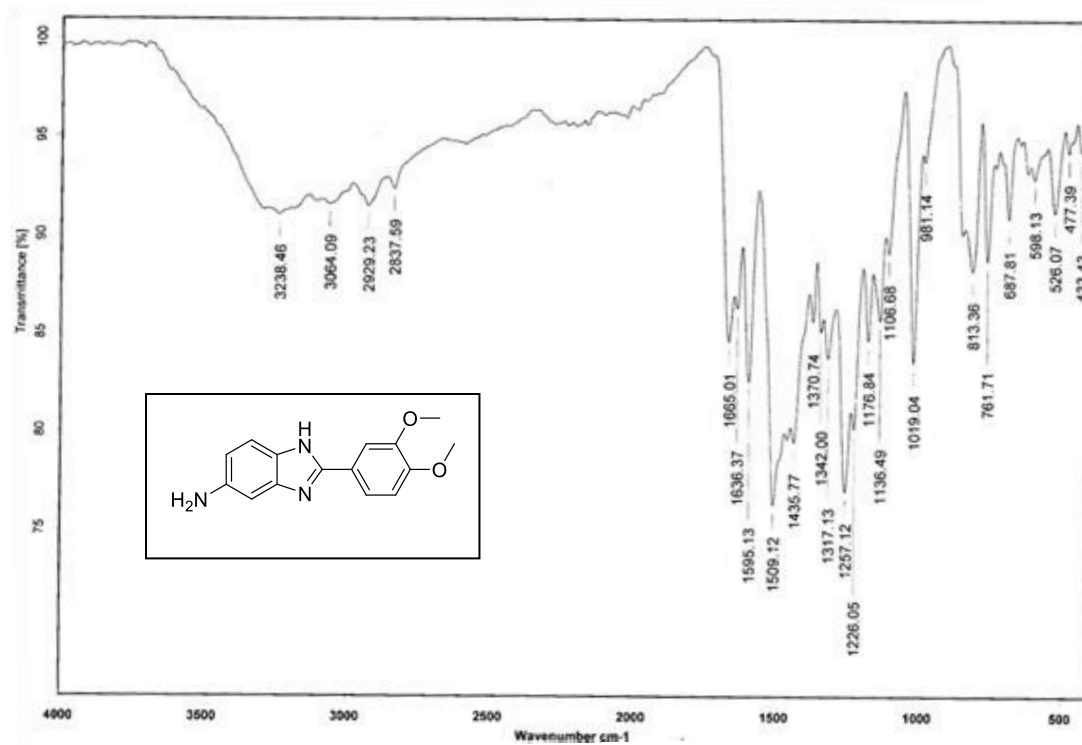
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-amino-2-(4-dimetlaminofenil)-1H-benzimidazol



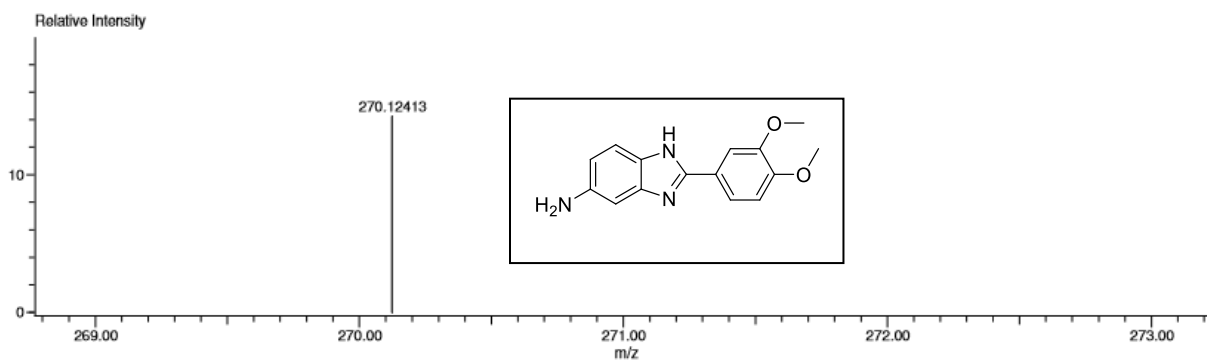
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO-d_6), 5(6)-amino-2-(4-dimetlaminofenil)-1H-benzimidazol



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO-d_6), 5(6)-amino-2-(4-dimetlaminofenil)-1H-benzimidazol

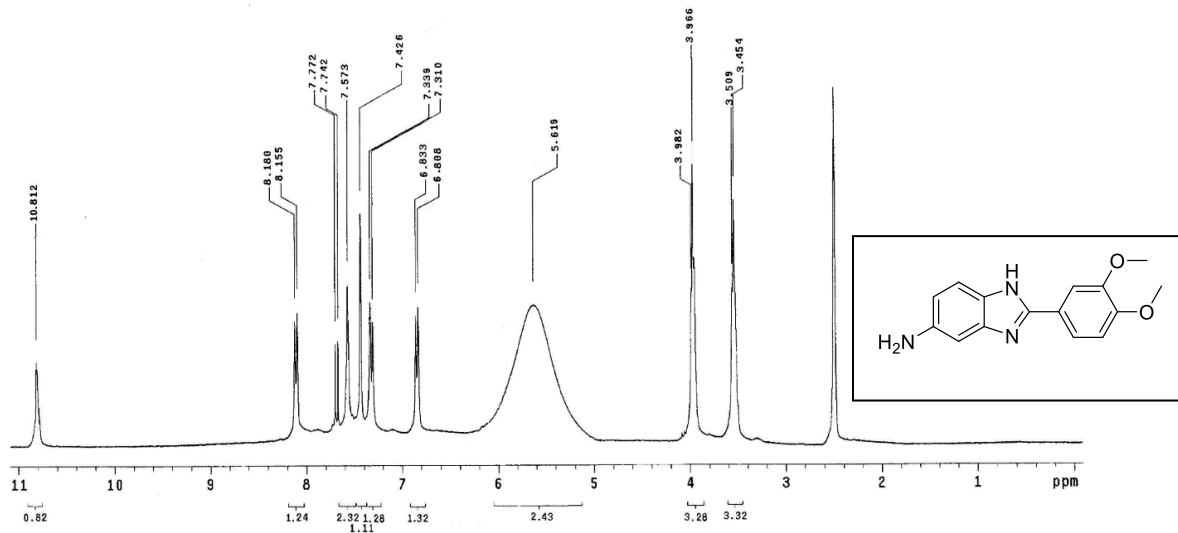


Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-amino-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzimidazol

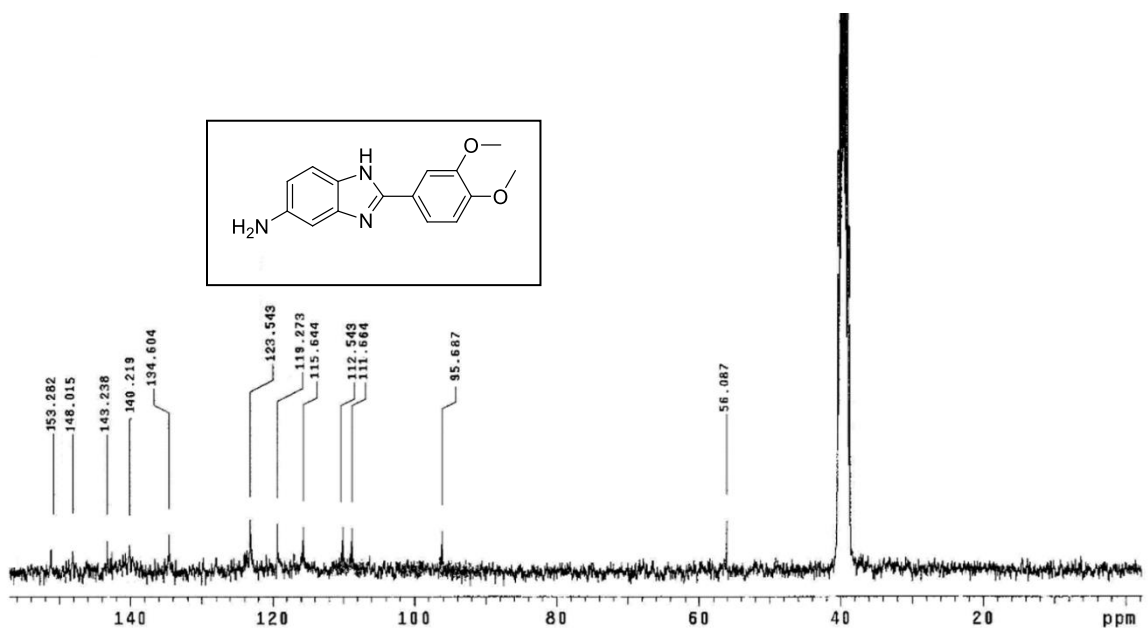


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
270.12413	34204.39	270.12425	-0.12	-0.45	$^{12}\text{C}_{15}^{1}\text{H}_{16}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$	9.5

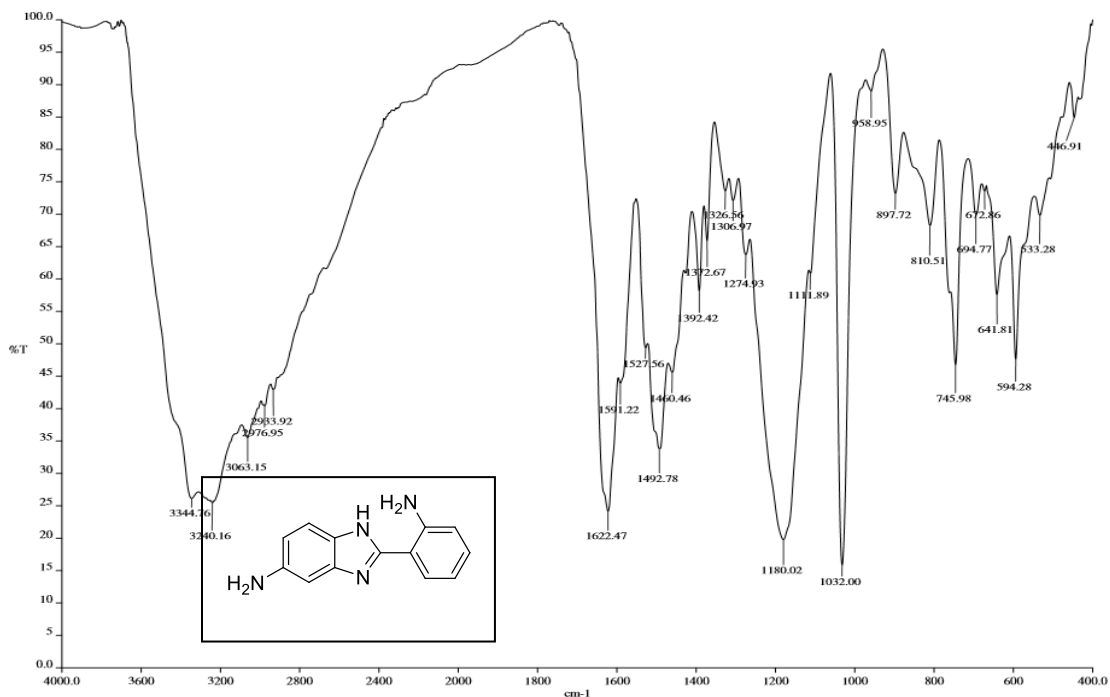
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-amino-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzimidazol



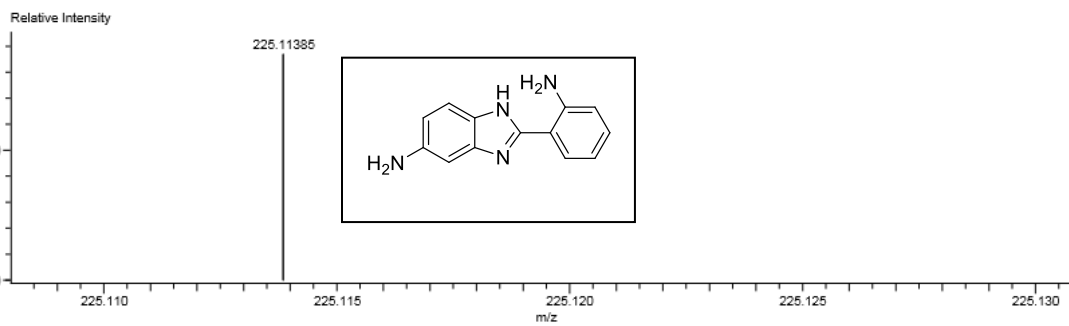
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 5(6)-amino-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzimidazol



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 5(6)-amino-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzimidazol

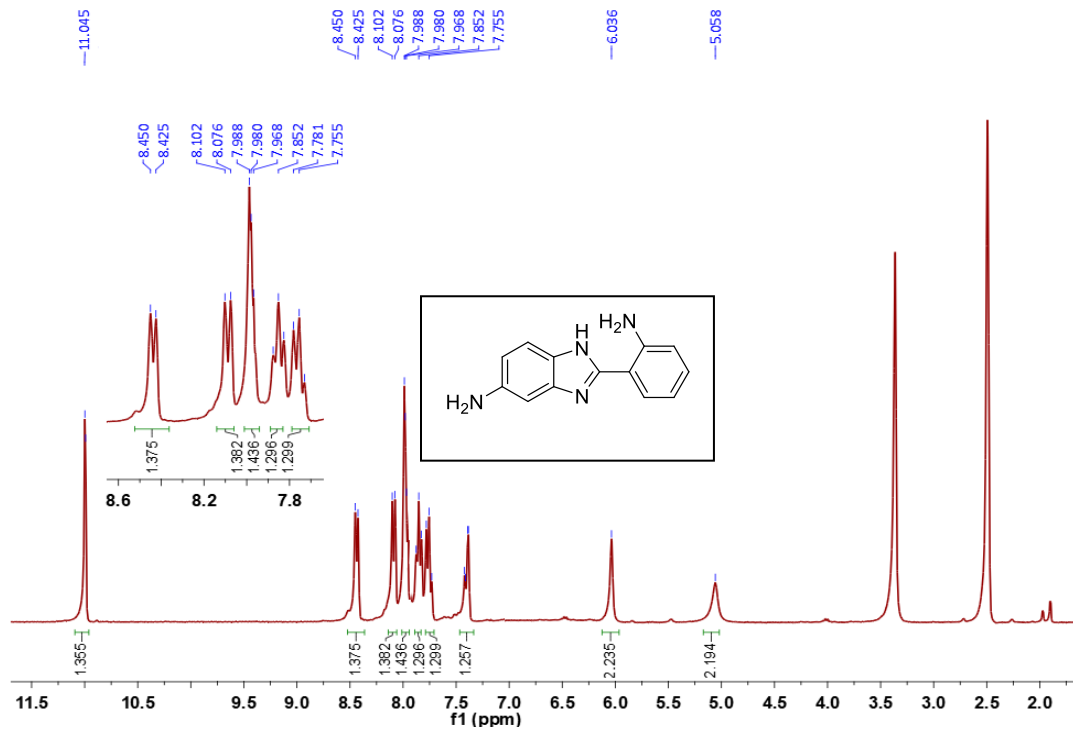


Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-amino-2-(2-amnofenil)-1H-benzimidazol

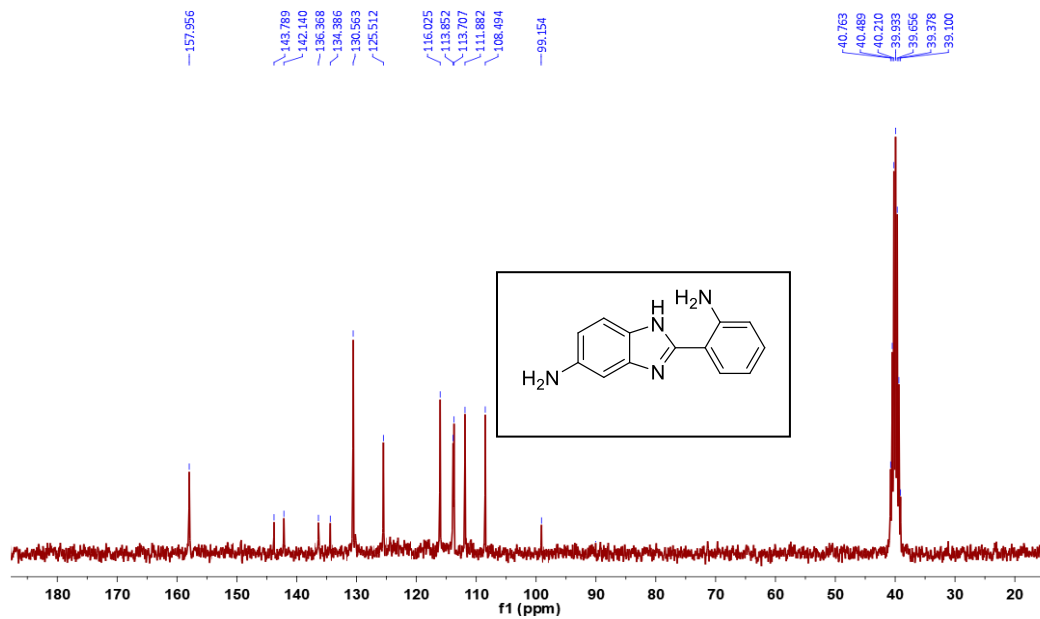


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
225.11385	536820.63	225.11402	-0.17	-0.75	$^{12}\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4$	9.5

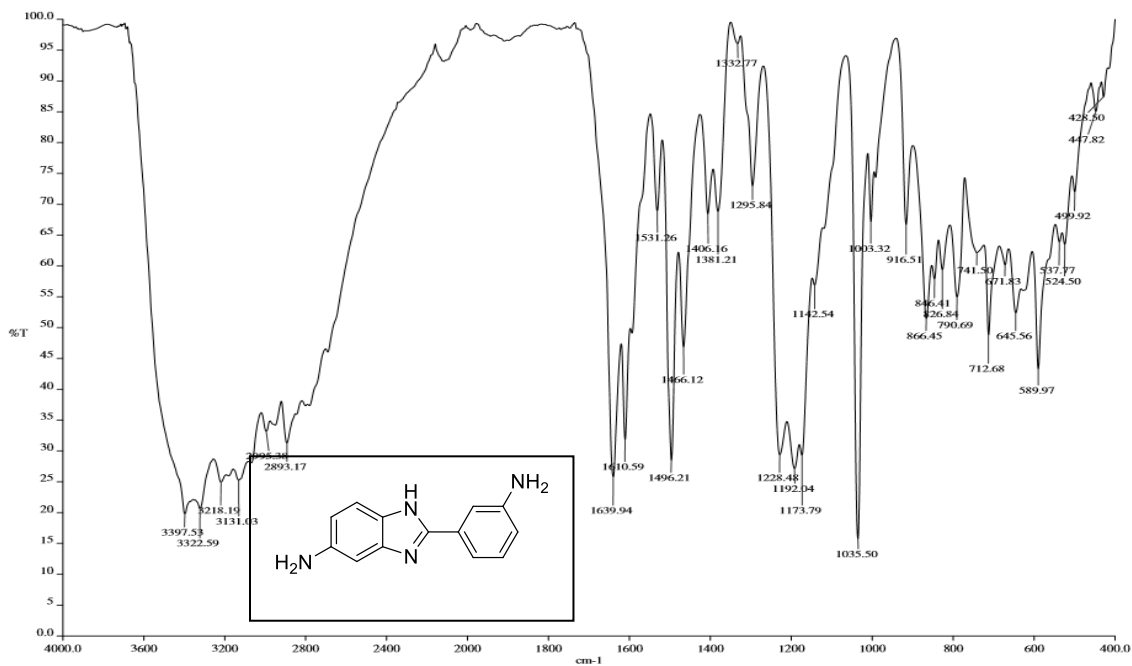
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-amino-2-(2-amnofenil)-1H-benzimidazol



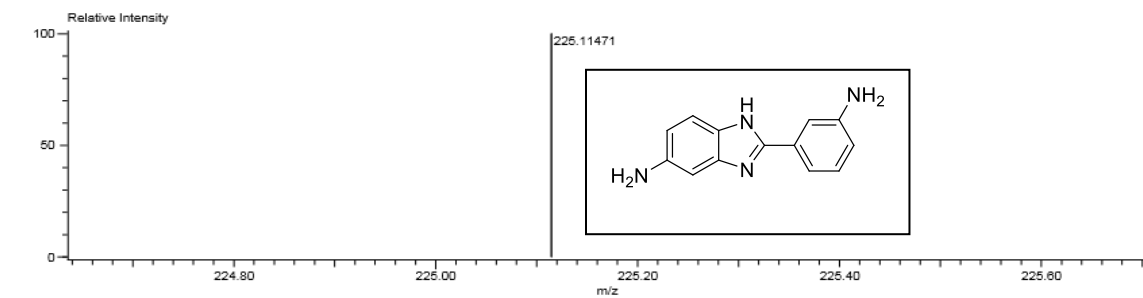
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO-d_6), 5(6)-amino-2-(2-amino-phenil)-1H-benzimidazol



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO-d_6), 5(6)-amino-2-(2-amino-phenil)-1H-benzimidazol

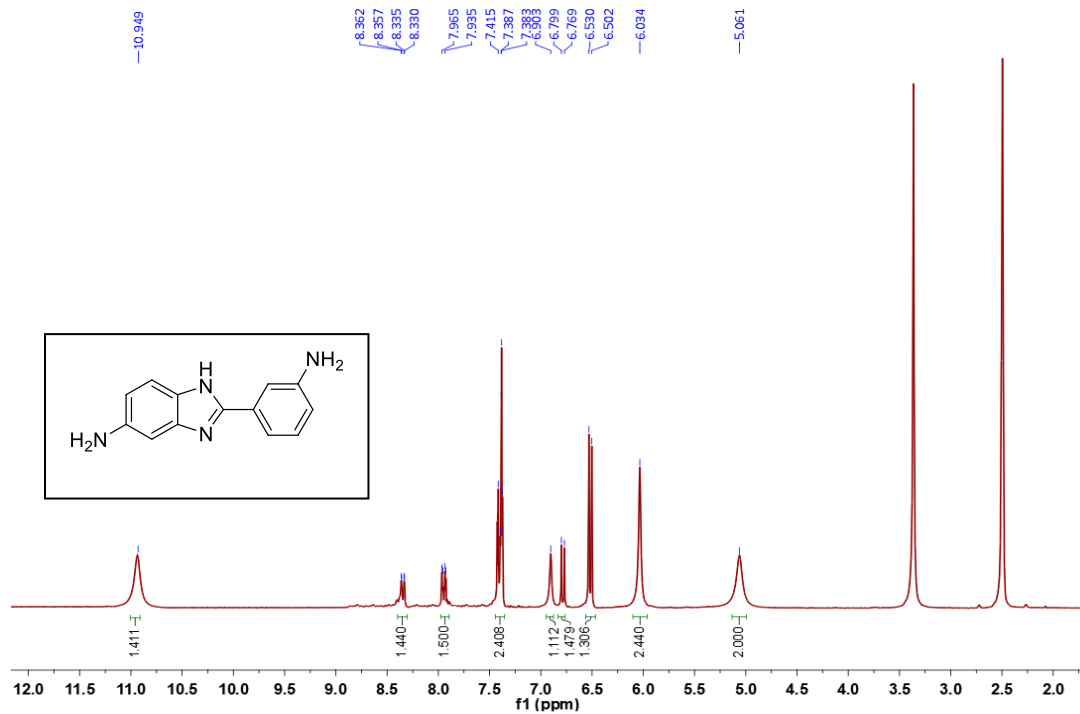


Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-amino-2-(3-amnofenil)-1H-benzimidazol

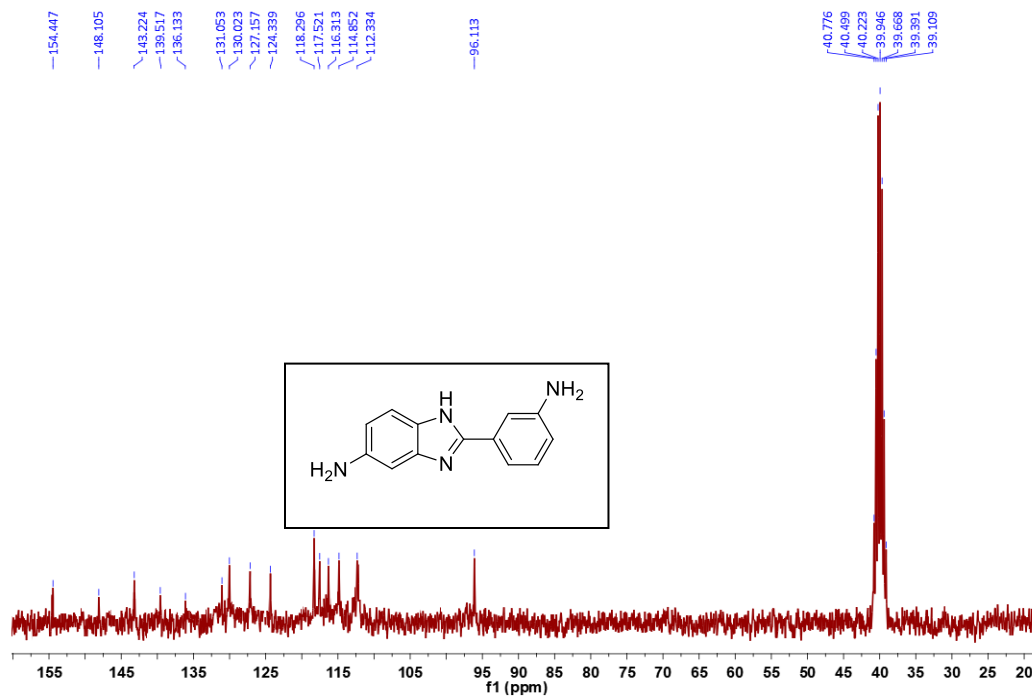


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
225.11471	573040.90	225.11402	0.69	3.05	¹² C ₁₃ ¹ H ₁₃ ¹⁴ N ₄	9.5

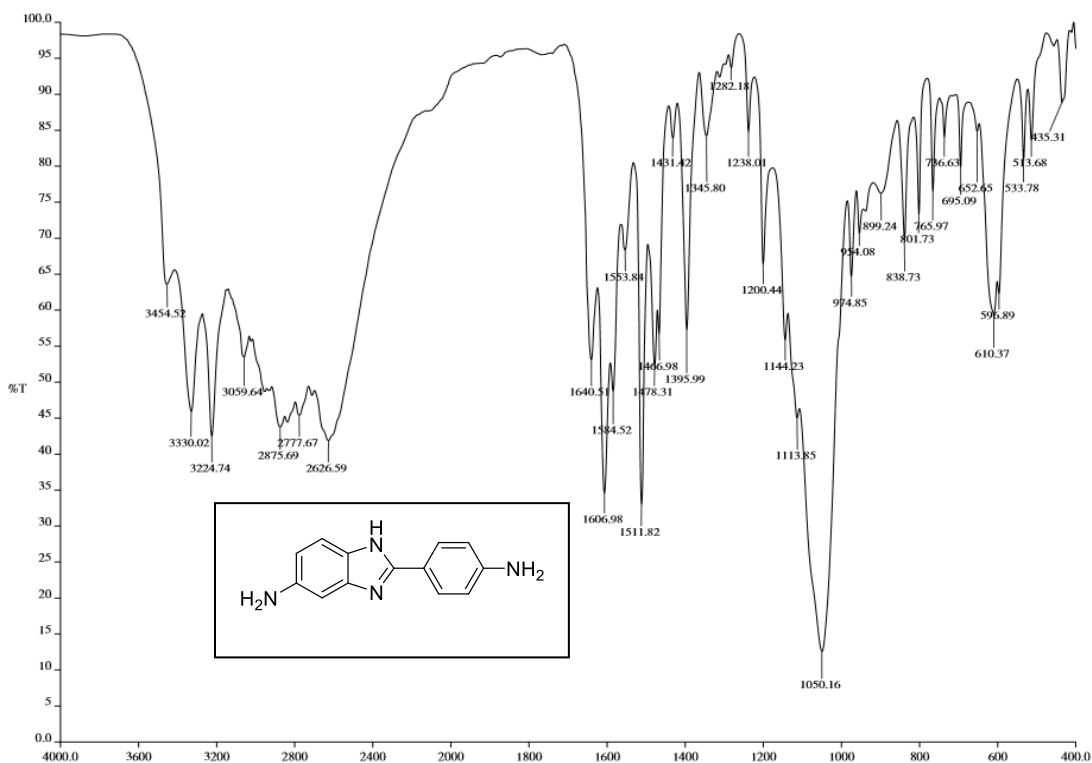
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-amino-2-(3-amnofenil)-1H-benzimidazol



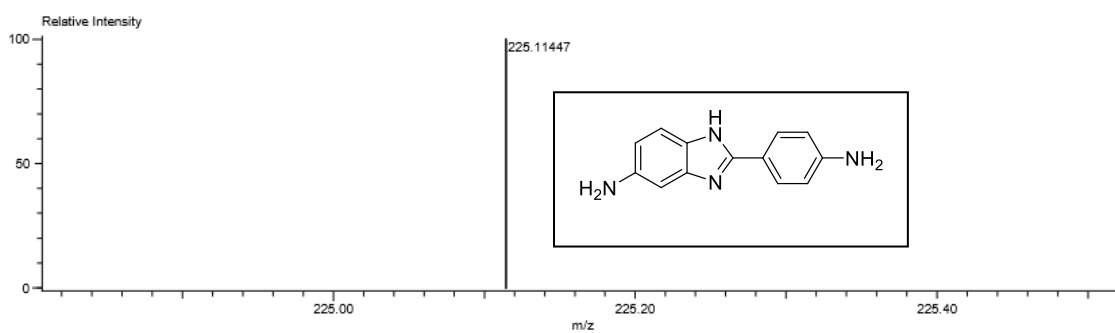
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 5(6)-amino-2-(3-amnofenil)-1H-benzimidazol



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 5(6)-amino-2-(3-amnofenil)-1H-benzimidazol

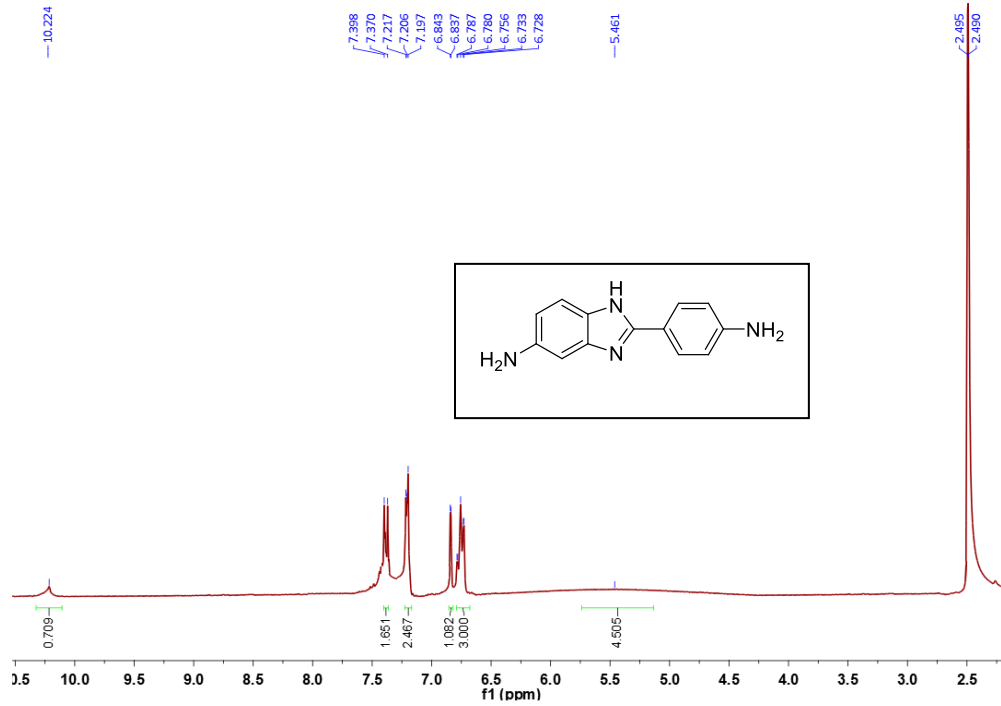


Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-amino-2-(4-amnofenil)-1H-benzimidazol

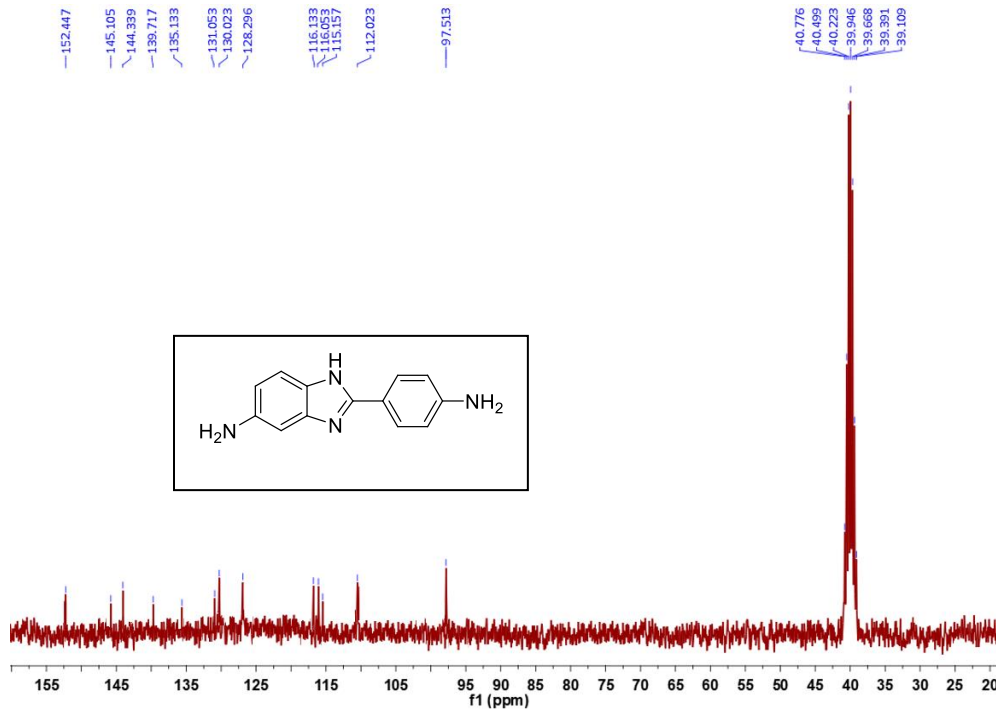


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
225.11447	9187.38	225.11402	0.45	1.98	$^{12}\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4$	9.5

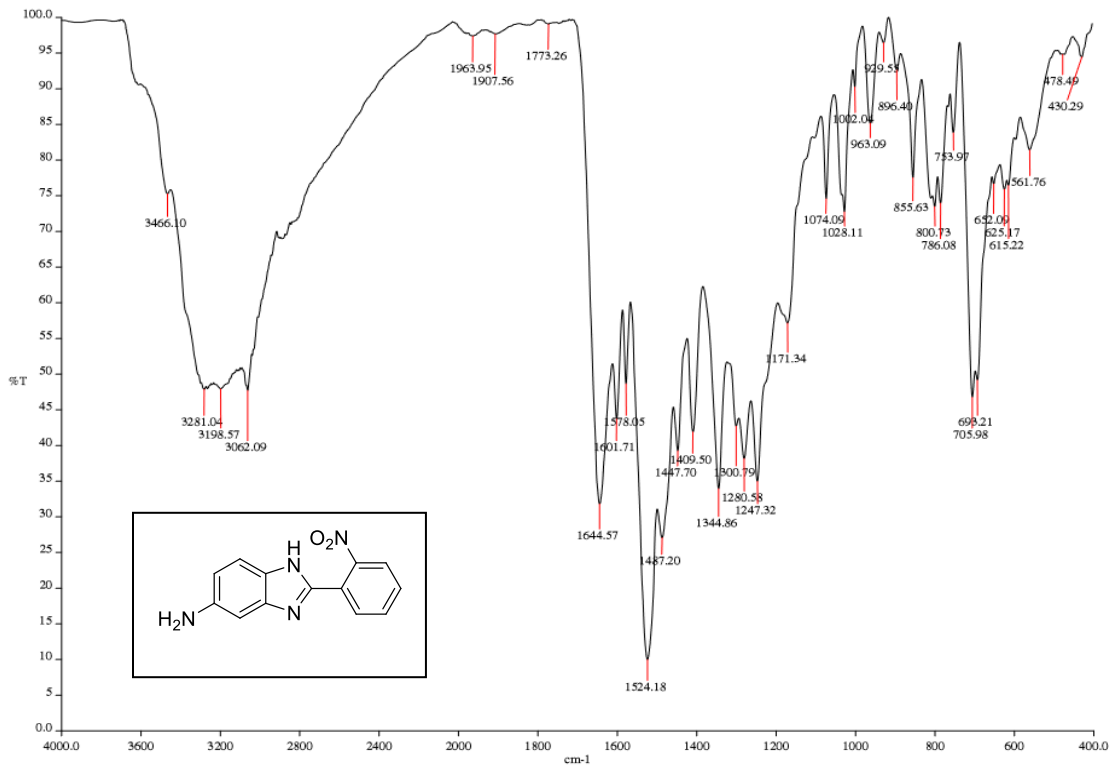
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-amino-2-(4-amnofenil)-1H-benzimidazol



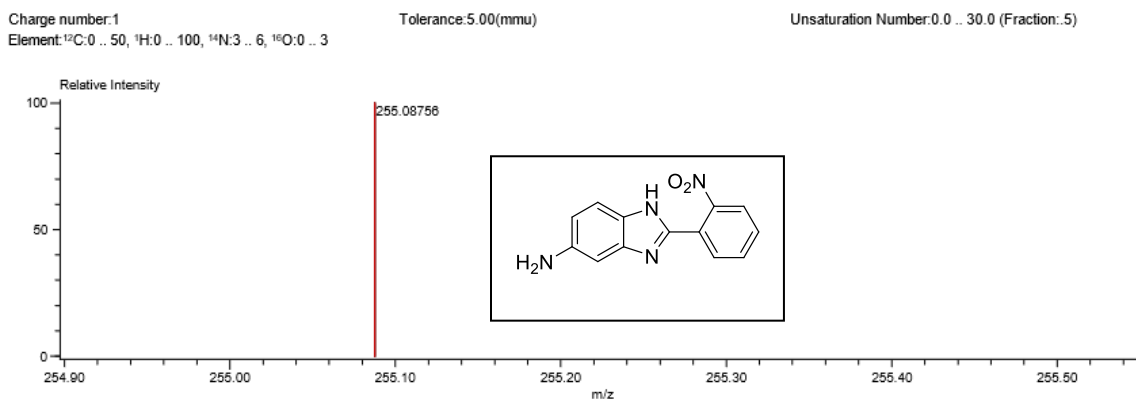
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆), 5(6)-amino-2-(4-amnofenil)-1H-benzimidazol



Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆), 5(6)-amino-2-(4-amnofenil)-1H-benzimidazol

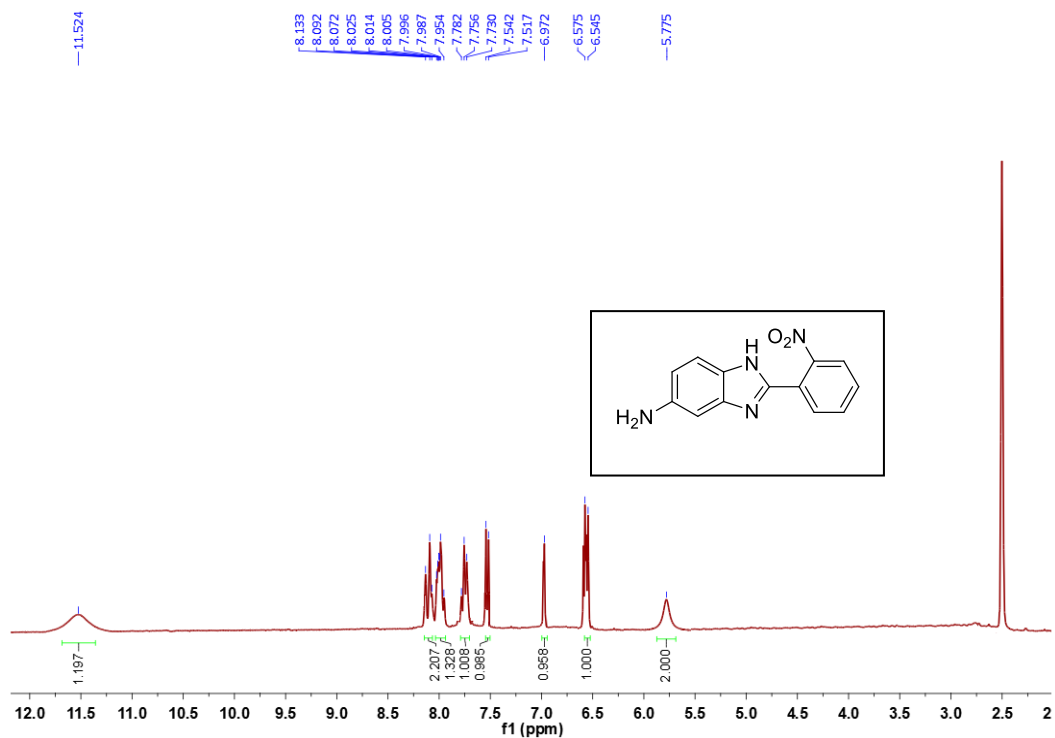


Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-amino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol

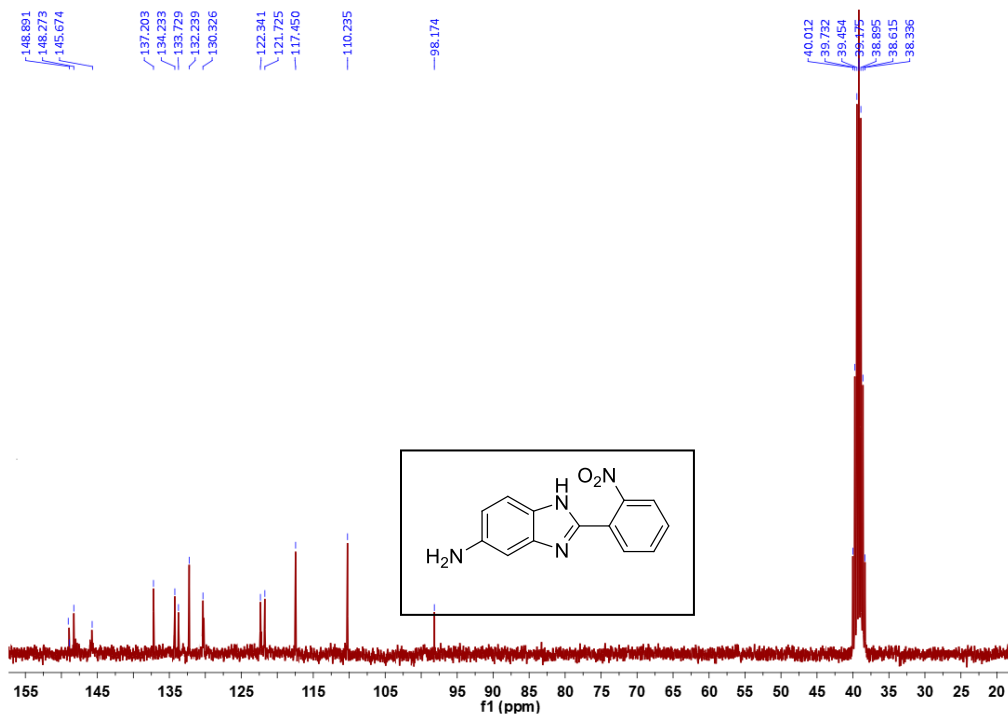


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
255.08756	46945.83	255.08820	-0.64	-2.51	¹² C ₁₃ ¹ H ₁₁ ¹⁴ N ₄ ¹⁶ O ₂	10.5

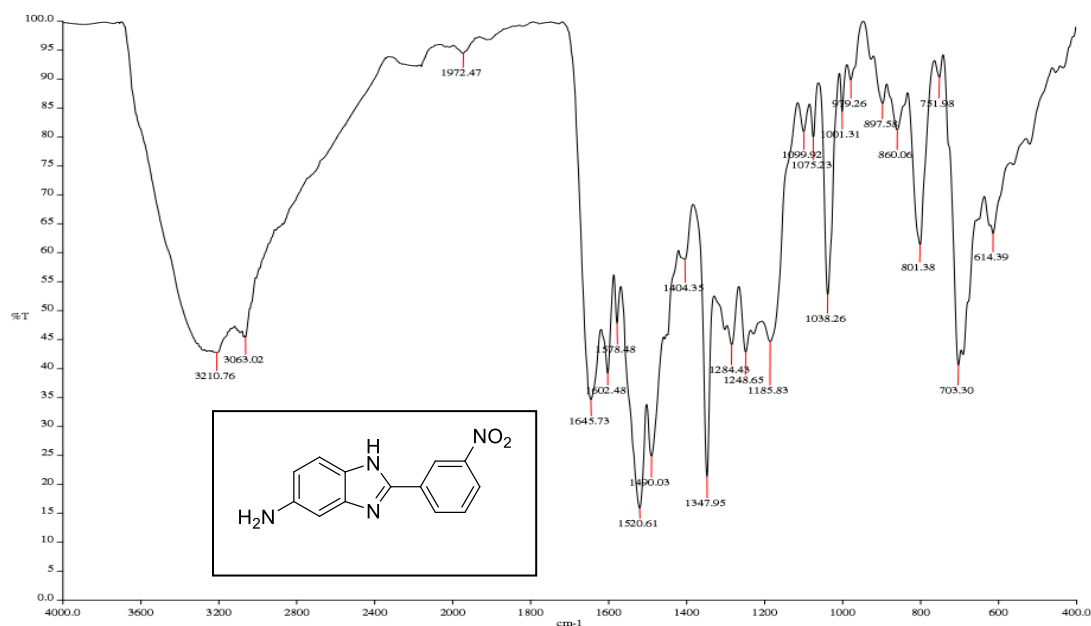
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-amino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol



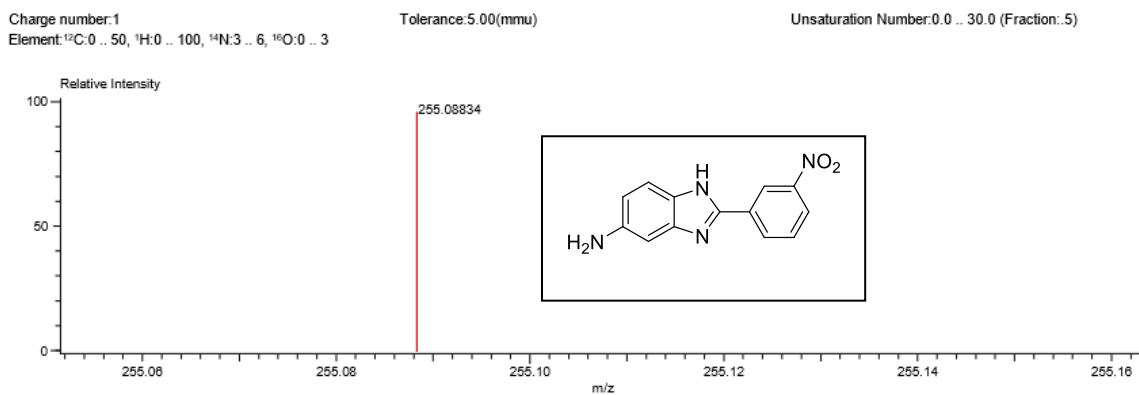
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 5(6)-amino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 5(6)-amino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol

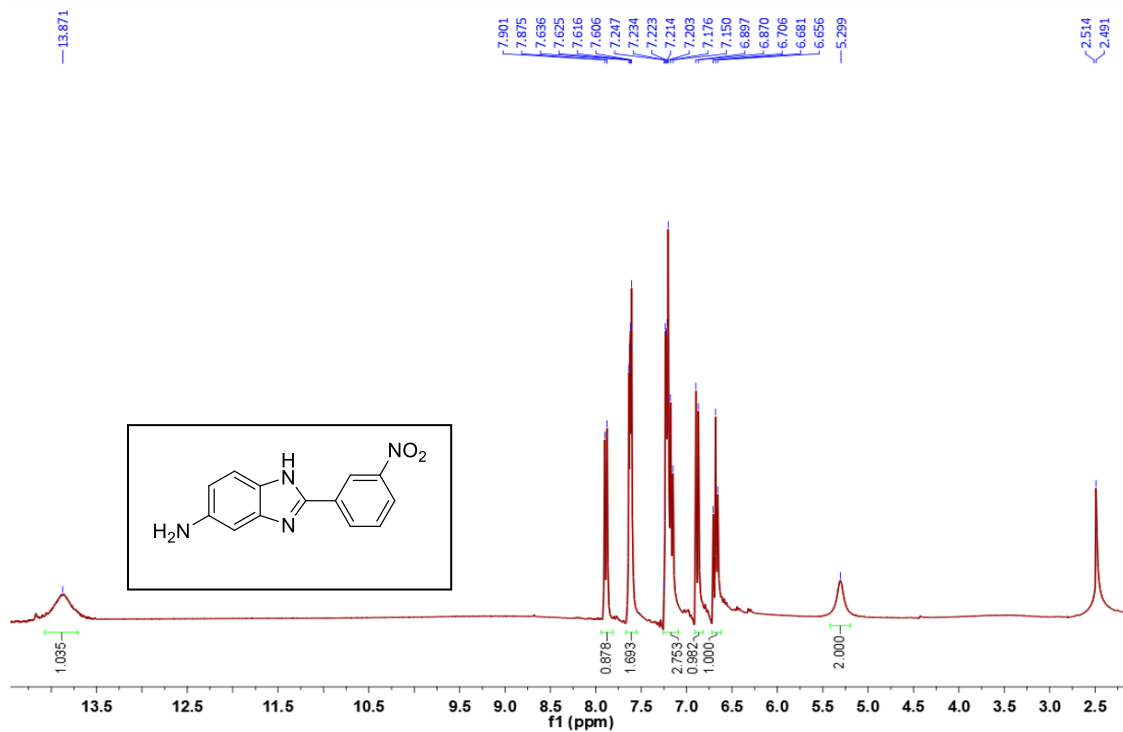


Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-amino-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol

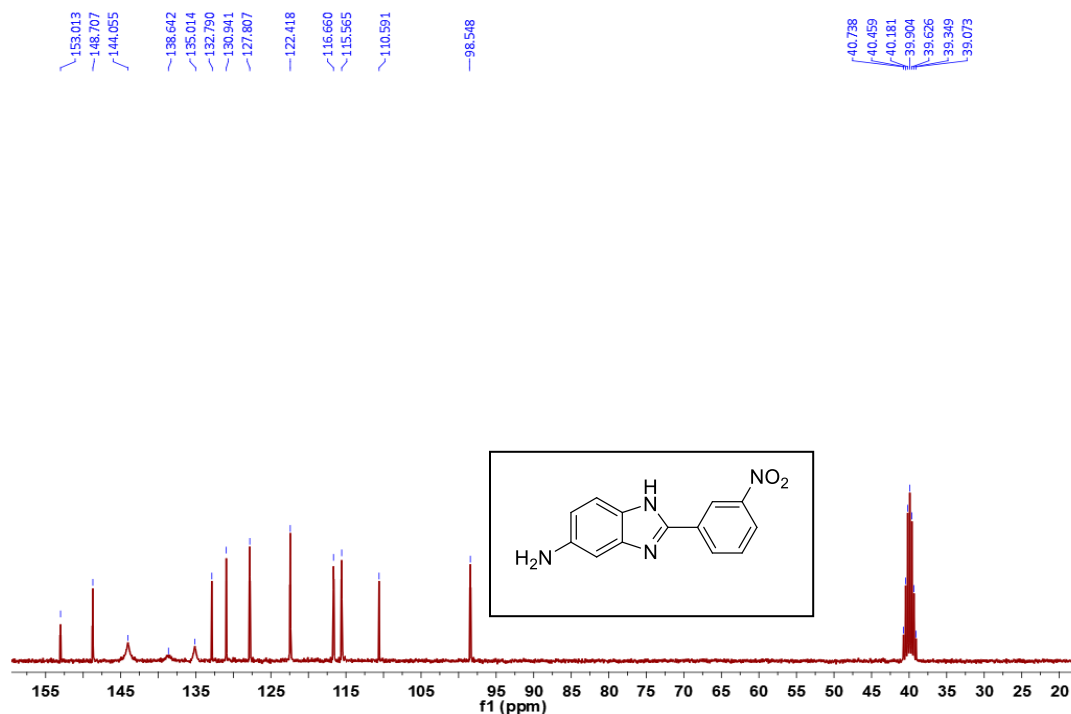


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
255.08834	108515.50	255.08820	0.14	0.57	¹² C ₁₃ ¹ H ₁₁ ¹⁴ N ₄ ¹⁶ O ₂	10.5

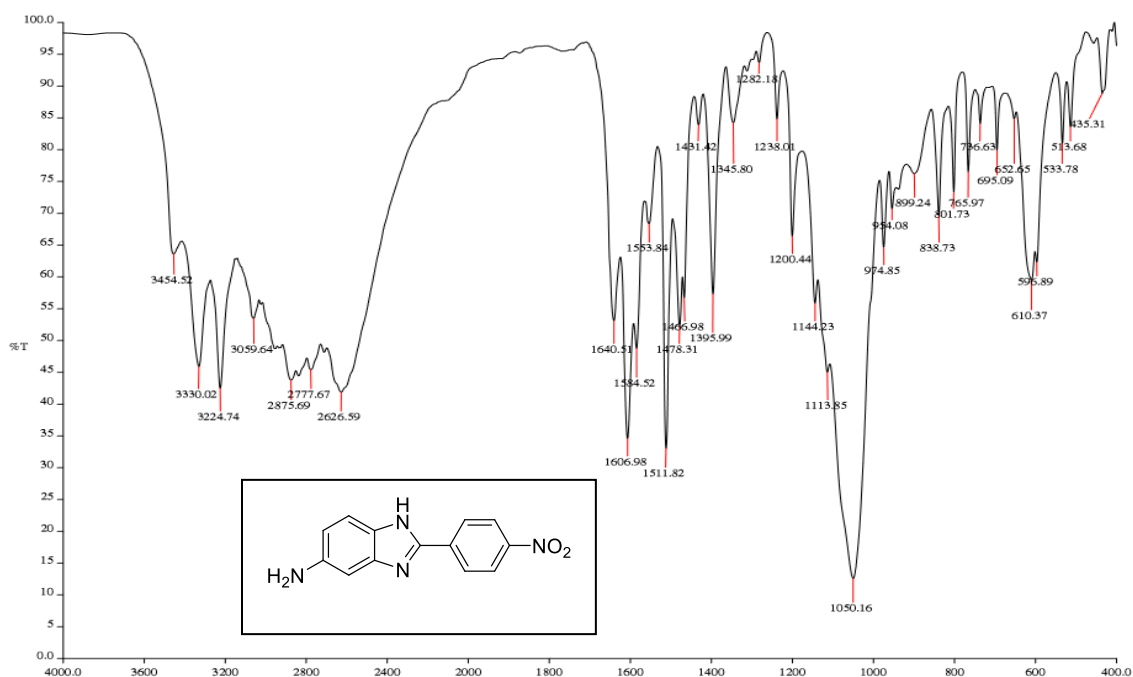
Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-amino-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 5(6)-amino-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol

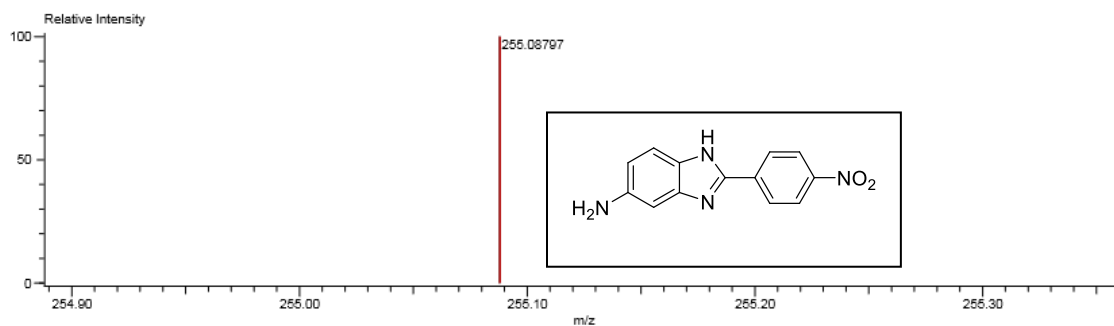


5(6)-amino-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol



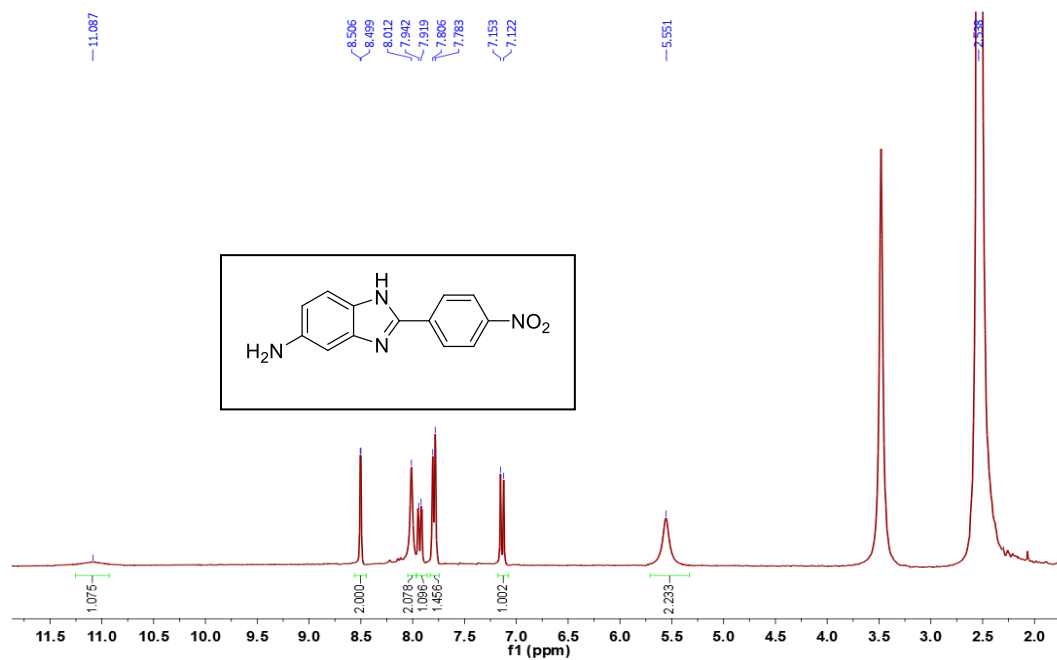
Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-amino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 21, ¹H:0 .. 50, ¹⁴N:0 .. 5, ¹⁶O:0 .. 4
 Tolerance:3.00(mmu)
 Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:.5)

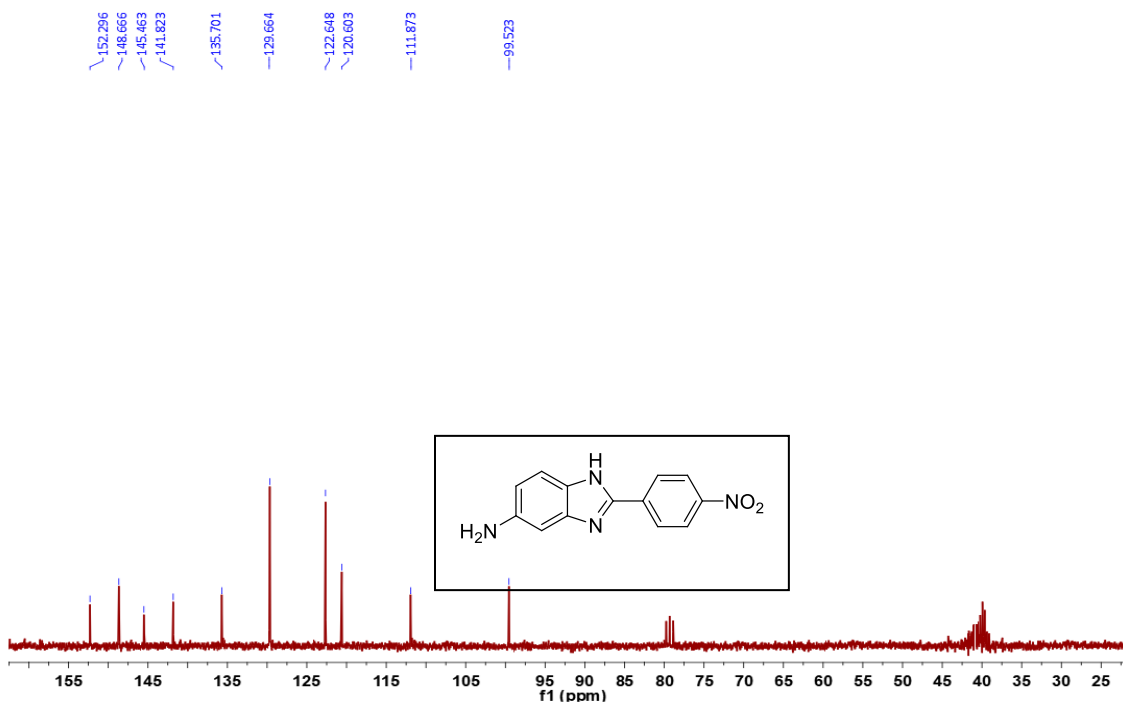


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
255.08797	688369.84	255.08820	-0.23	-0.92	¹² C ₁₃ ¹ H ₁₁ ¹⁴ N ₄ ¹⁶ O ₂	10.5

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



Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆), 5(6)-amino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol



Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆), 5(6)-amino-2-(2-nitrofenil)-1H-benzimidazol