



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
UNIDAD PROFESIONAL INTERDISCIPLINARIA DE BIOTECNOLOGÍA



**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS DERIVADOS DEL BENCIMIDAZOL
COMO POTENCIALES INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA-2”**

**INFORME TÉCNICO DE LA OPCIÓN CURRICULAR EN LA MODALIDAD DE:
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERO FARMACÉUTICO**

**PRESENTA:
RUIZ SÁNCHEZ JUAN JAIME**

DIRECTOR INTERNO: ITZIA IRENE PADILLA MARTINEZ

México, D.F. Mayo 2006

Este trabajo se presentó en los siguientes eventos:

Carlos Z. Gómez-Castro, **Juan Jaime Sánchez Ruiz**, José G. Trujillo-Ferrara, I. I. Padilla-Martínez, “Síntesis de derivados del N-fenilbencimidazol como nuevos agentes antiinflamatorios. Diseño asistido por computadora utilizando docking molecular”, Memorias del III Congreso Internacional y XXXVIII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas, publicado en la Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas vol. 36. agosto **2005**.

Carlos Z. Gómez-Castro, **Juan Jaime Ruiz Sánchez**, Efrén V. García-Báez, José G. Trujillo-Ferrara, I. I. Padilla-Martínez, “Estudio por docking orientando la síntesis de 1-fenilbencimidazoles como inhibidores de la ciclooxigenasa”, Memorias de la 12^a Jornada de Química Universidad Autónoma del Estado de Morelos pp 20-21, Cuernavaca Morelos 11-13 de mayo de **2006**.

Carlos Z. Gómez-Castro, **Juan Jaime Ruiz Sánchez**, José G. Trujillo-Ferrara, I. I. Padilla-Martínez, “Estudio del modo de unión de sulfonamidas derivadas de N-fenilbencimidazoles con la ciclooxigenasa-1 y -2 mediante Docking”, 7^o Taller Química-CINVESTAV “Jóvenes en la Investigación”, México, D. F. noviembre 21-23, **2005**.

Carlos Z. Gómez Castro, **Juan Jaime Ruiz Sánchez**, José G. Trujillo-Ferrara, Itzia I. Padilla-Martínez, “Síntesis y estudio por docking de N-fenilbencimidazoles como fármacos antiinflamatorios”, XL Congreso Mexicano de Química, Morelia Michoacán, septiembre 25-29, **2005**.

ÍNDICE GENERAL

	Paginas
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	1
1.1 INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA (COX, PROSTAGLANDINA H-SINTETASA)	1
1.2 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (ANIEs)	2
1.3 MECANISMOS DE ACCIÓN DE AINEs	4
2. JUSTIFICACIÓN	6
3. OBJETIVOS	7
3.1 GENERALES	7
3.2 ESPECÍFICOS	7
4. METODOLOGÍA Y MATERIALES	8
4.1 METODOLOGÍA	8
4.2 MATERIALES	10
4.3 REACTIVOS	10
4.4 SOLVENTES	11
4.5 EQUIPOS	11
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
5.1 SINTESIS DEL 1-(PARA-NITRO-FENIL)-BENCIMIDAZOL (2)	13
5.2 SINTESIS DEL 1-(PARA-AMINO-FENIL)-BENCIMIDAZOL (3)	16
5.3 ESTRUCTURA CRISTALINA DEL 1-(PARA-AMINO-FENIL)- BENCIMIDAZOL (3)	19
5.4 SINTESIS DEL 1-(PARA-ACETAMIDO-FENIL)- BENCIMIDAZOL (4)	23
5.5 SINTESIS DEL 1-FENIL-BENCIMIDAZOL (5)	26
5.6 SINTESIS DEL 1-(PARA-BROMO-FENIL)- BENCIMIDAZOL (6)	29
5.7 ESTRUCTURA CRISTALINA DEL 1-(PARA-BROMO-FENIL)- BENCIMIDAZOL (6)	31

5.8 SINTESIS DEL 1-(PARA-TOLUIL)-BENCIMIDAZOL (7)	34
5.9 ANALISIS COMPARATIVO DE LOS DESPLAZAMIENTO QUÍMICOS DE ^1H Y ^{13}C PARP LOS COMPUESTOS 2-6	35
7. CONCLUSIONES	37
8. BIBLIOGRAFÍA	38
9. ANEXO	39
ANEXO I	
PROCEDIMIENTOS DE SINTESIS PARA LOS DERIVADOS DEL BENCIMIDAZOL	
ANEXO II	44
DATOS PARA DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X PARA LOS COMPUESTOS 3 Y 5	45

INDICE DE FIGURAS

	Páginas	
Figura 1.1	Reacción del ácido araquidónico catalizado por COX .	2
Figura 1.2	Estructuras de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).	4
Figura 2.1	Estructura del bencimidazol.	6
Figura 4.1	Diagrama de la metodología general para la obtención de derivados de bencimidazol.	8
Figura 4.2	Reacción general de obtención de los derivados del bencimidazol	9
Figura 5.1	Esquema de síntesis para los productos a partir del Bencimidazol	12
Figura 5.2	Secuencia experimental para la síntesis del 1-(para-nitro-fenil)-bencimidazol (2)	13
Figura 5.3	Espectro de RMN de ^1H del compuesto (2), disuelto en cloroformo- <i>d</i>	14
Figura 5.4	Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (2), disuelto en cloroformo- <i>d</i>	15
Figura 5.5	Espectro de IR del compuesto (2)	16
Figura 5.6	Esquema de síntesis para el 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)	16
Figura 5.7	Espectro de RMN de ^1H del compuesto (3), disuelto en cloroformo- <i>d</i>	17
Figura 5.8	Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (3), disuelto en cloroformo- <i>d</i>	18
Figura 5.9	Espectro de IR del compuesto (3)	19
Figura 5.10	Estructura molecular del 1-(para-amino)-bencimidazol (3)	20
Figura 5.11	Estructura supramolecular de 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)	21
Figura 5.12	Esquema de síntesis previa de materia prima	23

Figura 5.13	Esquema de síntesis para el 1-(para-acetoamina-fenil)- bencimidazol (4)	24
Figura 5.14	Espectro de RMN de ^1H compuesto (4), disuelto en cloroformo- <i>d</i>	25
Figura 5.15	Espectro de RMN de ^{13}C compuesto (4), disuelto en cloroformo- <i>d</i>	25
Figura 5.16	Espectro de IR del compuesto (4)	26
Figura 5.17	Esquema de síntesis para el 1-fenil-bencimidazol (5)	27
Figura 5.18	Espectro de RMN de ^1H compuesto (5), disuelto en cloroformo- <i>d</i>	28
Figura 5.19	Espectro de RMN de ^{13}C compuesto (5), disuelto en Cloroformo- <i>d</i>	28
Figura 5.20	Esquema de síntesis para el 1-(para-bromo-fenil)- bencimidazol (6)	29
Figura 5.21	Espectro de RMN de ^1H compuesto (6), disuelto en Cloroformo- <i>d</i>	30
Figura 5.22	Espectro de RMN de ^{13}C compuesto (6), disuelto en Cloroformo- <i>d</i>	30
Figura 5.23	Espectro de IR del compuesto (6)	31
Figura 5.24	Estructura molecular del 1-(para-bromo-fenil)- bencimidazol (6)	32
Figura 5.25	Estructura supramolecular del 1-(para-bromo-fenil)- bencimidazol (6)	33
Figura 5.26	Esquema de síntesis para el 1-(para-toluil)- bencimidazol (7)	34

INDICE DE CUADROS

	Páginas	
Cuadro 5.1	Distancia de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión selectos para el compuesto (3)	20
Cuadro 5.2	Parámetros geométricos de las interacciones por puente de Hidrógeno intramolecular para el compuesto (3)	22
Cuadro 5.3	Parámetros geométricos de las interacciones para el compuesto (3)	22
Cuadro 5.4	Distancia de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión selectos para el compuesto (6)	32
Cuadro 5.5	Parámetros geométricos de las interacciones por puente de Hidrógeno intramolecular para el compuesto (6)	33
Cuadro 5.6	Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para los compuestos 2-6	36
Cuadro 5.7	Desplazamientos químicos de RMN de ^1H para los Compuestos 2-6	36
Molécula 1		
Cuadro AII.1	Distancias de enlace selectas para el 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)	45
Cuadro AII.2	Ángulos de enlace del 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)	46
Cuadro AII.3	Ángulos de torsión del 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)	47
Molécula 2		
Cuadro AII.4	Distancias de enlace selectas para el 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)	48
Cuadro AII.5	Ángulos de enlace del 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)	48
Cuadro AII.6	Ángulos de torsión del 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)	49
Cuadro AII.7	Distancias de enlace selectas para el 1-(para-bromo-fenil)-bencimidazol (6)	50
Cuadro AII.8	Ángulos de enlace del 1-(para-bromo-fenil)-bencimidazol (6)	51
Cuadro AII.9	Ángulos de torsión del 1-(para-bromo-fenil)-bencimidazol (6)	52

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1 INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA (COX, PROSTAGLANDINA H-SINTETASA)

Las prostaglandinas son derivados del ácido prostanóico, un ácido graso de 20 átomos de carbono que contiene un anillo de ciclopentano, las prostaglandinas se forma a partir del ácido araquidónico por la enzima denominada ciclooxigenasa de ácido graso (COX) o prostaglandina H sintetasa (figura 1.1). Las prostaglandinas están implicadas en muchos procesos fisiológicos¹.

En 1971, se conoció que un grupo de fármacos semejantes por ejemplo la aspirina, conocido como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), eran en su mayor parte, inhibidores muy potentes de la COX. Esta enzima posee dos centros activos adyacentes: el de ciclooxigenasa y el de peroxidasa¹.

Al menos existen dos formas de la enzima prostaglandina H sintetasa, también denominada ciclooxigenasa: COX-1 y COX-2 (ciclooxigenasa 1 y 2). La primera es responsable de la producción de prostaglandinas que participan en el mantenimiento de los tejidos que revisten el estómago, mientras que la segunda se induce por citocinas y es responsable de la elevada producción de prostaglandinas en los procesos inflamatorios asociados con dolor y fiebre. Muchos antiinflamatorios no esteroideos, como la aspirina inhiben ambas formas y, por ello producen irritación e incluso úlceras de estómago. Se sabe que los sitios activos de ciclooxigenasa se diferencian en uno de los aminoácidos: Ile-523 en COX-1 y Val-523 en COX-2. Dado que la valina es más pequeña que la isoleucina, se han podido diseñar inhibidores COX-2 carentes de complicaciones de estomacales, introduciendo un sustituyente voluminoso que pueda acoplarse selectivamente a su centro activo y no al de COX-1¹.

La liberación de ácido araquidónico se produce por la acción de diferentes estímulos (hormonales, químicos, mecánicos, inmunológicos), el ácido araquidónico es rápidamente oxigenado por los dos tipos de enzimas, que forman los endoperóxidos inestables PGG₂ y PGH₂, de los que derivan los diversos tromboxanos y prostaglandinas².

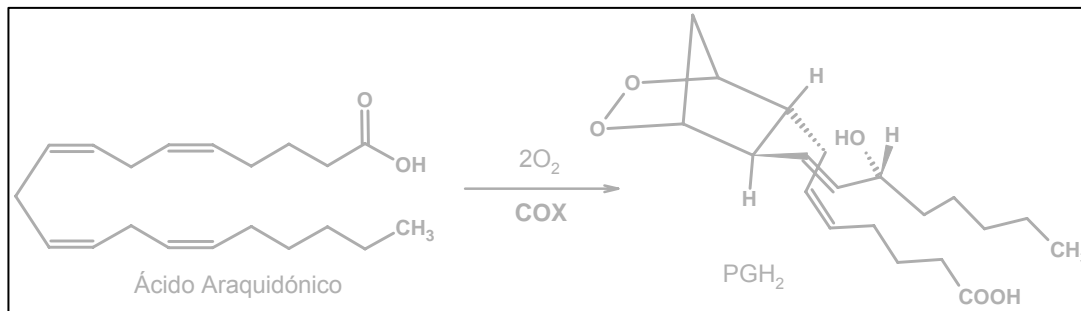


Figura 1.1 Reacción del ácido araquidónico catalizado por la COX.

Las dos isoformas de COX tienen importantes diferencias. La COX-1 es constitutiva (significa que está siempre presente en tejidos) y responde a la estimulación hormonal aumentando 2-4 veces su actividad. La COX-2 no se encuentra normalmente en los tejidos, sino que es producto de una respuesta rápida de expresión genómica que ocurre en células del sistema inmunológico y procesos inflamatorios².

La COX –1 COX –2 son inhibidas en formas diferentes por los fármacos, y esta diferencia desempeña un papel muy importante en la elección del fármaco capaz de controlar el proceso inflamatorio sin producir lesiones gastrointestinales, renales o alteraciones en la coagulación².

1.2 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Los fármacos inhibidores de ciclooxigenasa son muy variados estructuralmente, un enorme grupo de estos fármacos lo constituyen los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. La denominación antiinflamatorios no esteroideos hace referencia a su estructura química² (figura 1.2).

Todos los AINE son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios (con excepción del paracetamol, que no es antiinflamatorio)².

Efecto antipirético. Los AINE disminuyen la temperatura corporal en estados febriles, pero no en individuos sanos³.

Efecto analgésico. A los AINE también se les denomina analgésicos menores (en contraposición a los opiáceos): son eficaces por lo general en dolores de intensidad leve a moderado (dental, menstrual, dolor asociado a inflamación, etc.). Algunos AINE son especiales útiles en la dismenorrea, debido a que el endometrio libera prostaglandinas durante la menstruación que causa contracciones dolorosas³.

Efectos antiinflamatorios. Es especialmente beneficioso en el tratamiento de enfermedades músculo-esqueléticas, como artritis reumatoide, espondilitis y artrosis, aunque en general este efecto es sintomático, no tanto en la propagación de la enfermedad³.

Desde el descubrimiento de la COX -2 a principios de los 90's la atención se ha centrado en el diseño de inhibidores selectivos para esta isoforma. Entre los distintos inhibidores selectivos para COX -2 encontramos también a los terfenilos, derivados del cis-estilbeno, derivados diaril/heteroaril cetonas, éteres y esterres, heterociclos fusionados con anillos aromáticos, oxazoles, imidazoles⁴.

En la figura 1.2 se muestran algunos AINEs.

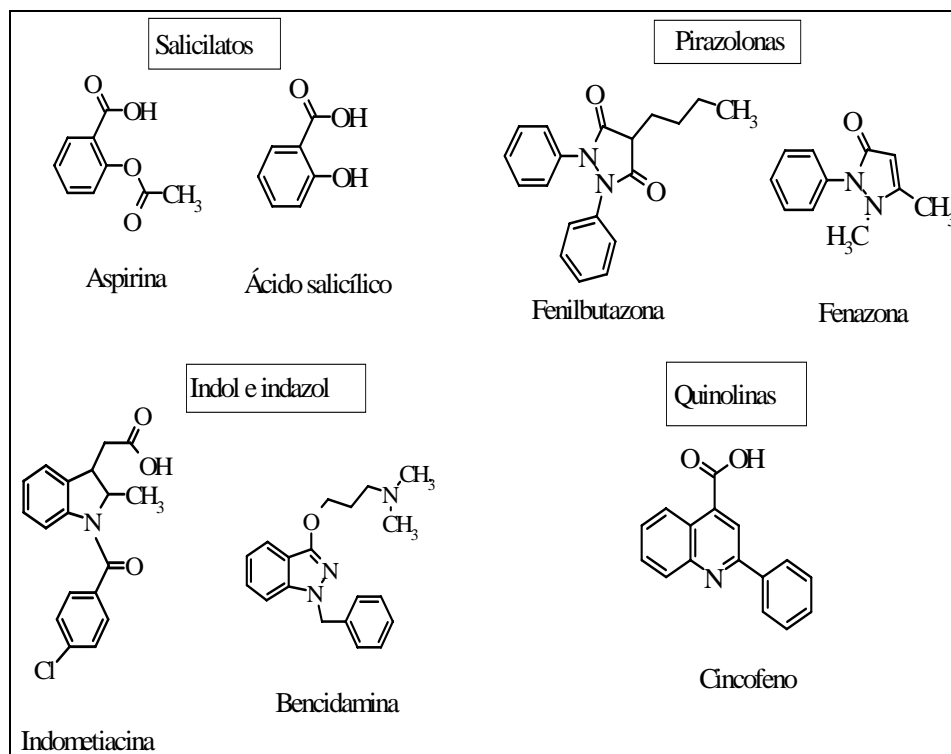


Figura 1.2: Estructuras de antiinflamatorios no esteroideos.

1.3 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINE

Los AINE bloquean la síntesis de prostaglandinas al inhibir las dos isoformas de la COX².

- Los no selectivos son muy eficaces como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, pero provocan reacciones adversas gastrointestinales, renales y sobre la coagulación al bloquear la isoforma COX-1².
- Los selectivos COX-2 no afectan a la COX-1 y no producen tantas reacciones adversas, pero carecen del efecto antiagregante y la experiencia con ellos es escasa².
- El paracetamol no es antiinflamatorio².

La aspirina es el principal ejemplo de un fármaco que actúa a través de una inactivación irreversible de la enzima. Acetila el grupo α -amino de la serina terminal de la enzima, formando un enlace covalente. La síntesis posterior de prostanoïdes requiere la síntesis de una nueva enzima. El efecto del fármaco persiste después de que el propio fármaco haya sido aparentemente eliminado del tejido¹.

Se ha descrito que otros AINE, como la indometacina, tiene efectos parecidos sobre la ciclooxigenasa aislada (Lanas, 1985), pero sobre las células completas la acción de este compuesto parece ser reversible¹.

Los derivados AINEs del ácido propiónico, como el ibuprofén, ejerce una inhibición competitiva reversible rápida. Este fármaco se une de forma reversible a la enzima compitiendo con el sustrato natural, el ácido araquidónico. Los oxicams, como el piroxicam, poseen un mecanismo de acción similar. Los AINE que tienen efectos barredores de la radicales del O_2 especialmente potentes, así como actividad inhibidora de la ciclooxigenasa (como la fenilbutazona y el sulindac) pueden disminuir el daño hístico. Además, algunos AINE pueden interferir en la unión de mediadores (como los péptidos quimiotácticos derivados de las bacterias) a sus receptores sobre las células inflamatorias³.

2. JUSTIFICACIÓN

En la bibliografía se han encontrado fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 que presentan en su estructura un anillo aromático, heterocíclonitrogenados y grupos aceptores y donadores de H, y en el caso del bencimidazol presenta en su estructura un anillo aromático, un anillo heterocíclico (figura 2) y un elemento electrodonador y otro electroatractor. Si el bencimidazol contiene estas características principales, es probable que los derivados muestren actividad antiinflamatoria de la COX-2.

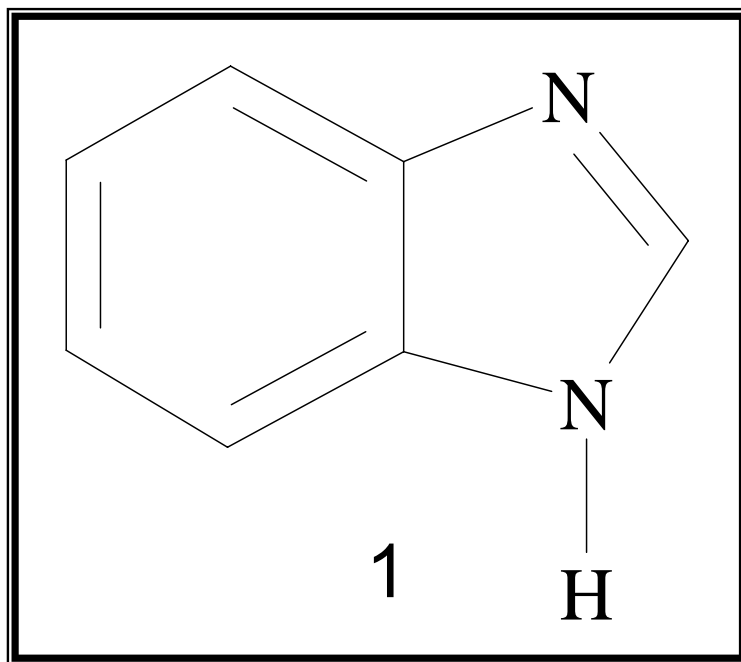


Figura 2.1 Estructura del bencimidazol.

3. OBJETIVOS

3.1 GENERALES

1. La síntesis de los derivados del bencimidazol como potenciales inhibidores de la ciclooxigenasa-2.

3.2 ESPECÍFICOS

1. Establecer las condiciones de reacción para la síntesis de las materias primas.
2. La purificación y caracterización por IR y RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos obtenidos.
3. El estudio cristalográfico de aquellos derivados que puedan ser cristalizados.

4. METODOLOGÍA Y MATERIALES

4.1 METODOLOGÍA

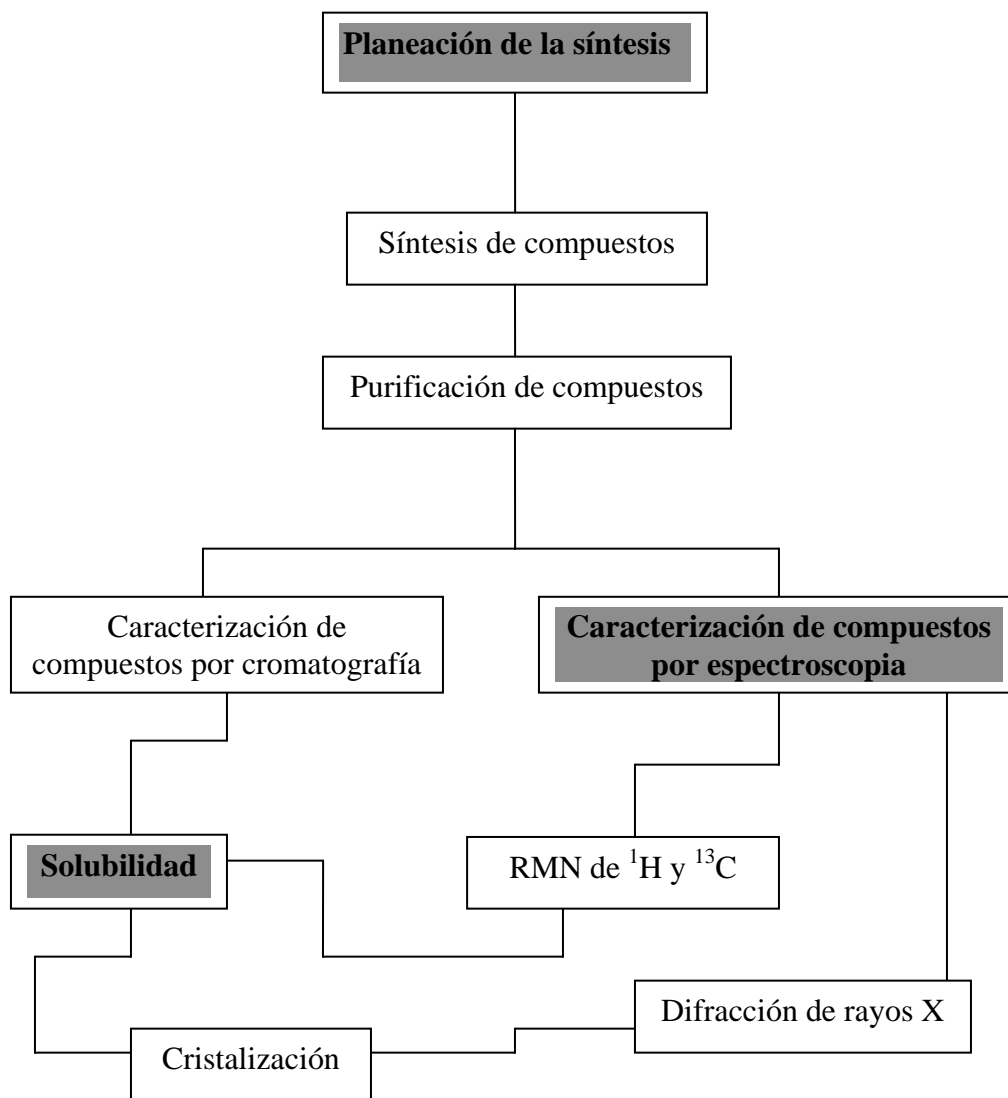


Figura 4.1 Diagrama de la metodología general para la obtención de los derivados del bencimidazol.

Para la síntesis de los derivados del bencimidazol se siguió el siguiente esquema general (figura 4.2).

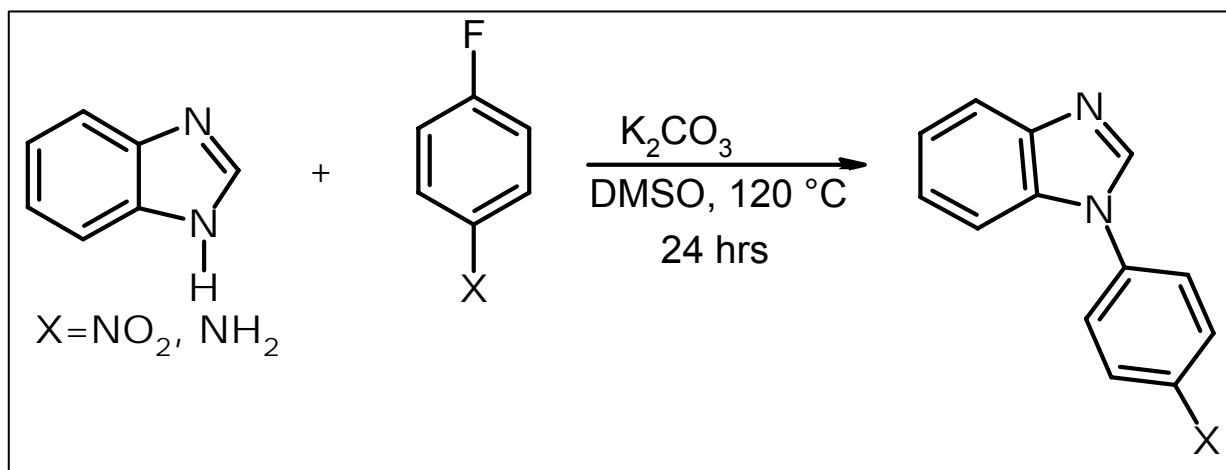


Figura 4.2 Reacción general de obtención de los derivados bencimidazol.

4.2 MATERIALES

Matraz bola de 100 y 50 mL

Refrigerante

Trampa de humedad

Barra magnética

Pipetas

Papel filtro

Embudo de porcelana

Matraz Kitasato

Termómetro

Mantilla

Baño de arena

4.3 REACTIVOS

Bencimidazol

1-fluoro-nitrobenzeno

1-bromo-4-fluoro-benzeno

Carbonato de potasio

Ácido clorhídrico

Hidróxido de sodio

Estaño

4.4 SOLVENTES

Cloroformo *d*

Etanol

Propanol

Dimetil-sulfóxido

Metanol

Acetato de etilo

Acetona

Tetrahidrofurano

Benceno

Tolueno

4.5 EQUIPOS

Bomba de vacío

Columnas de destilación

Rotavapor

Equipo de RMN

Equipo de IR

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la figura 5.1 se muestra el diagrama general con la metodología que se siguió para la realización de la síntesis de nuevos compuestos derivados del bencimidazol compuestos del 2-7 (figura 5.1).

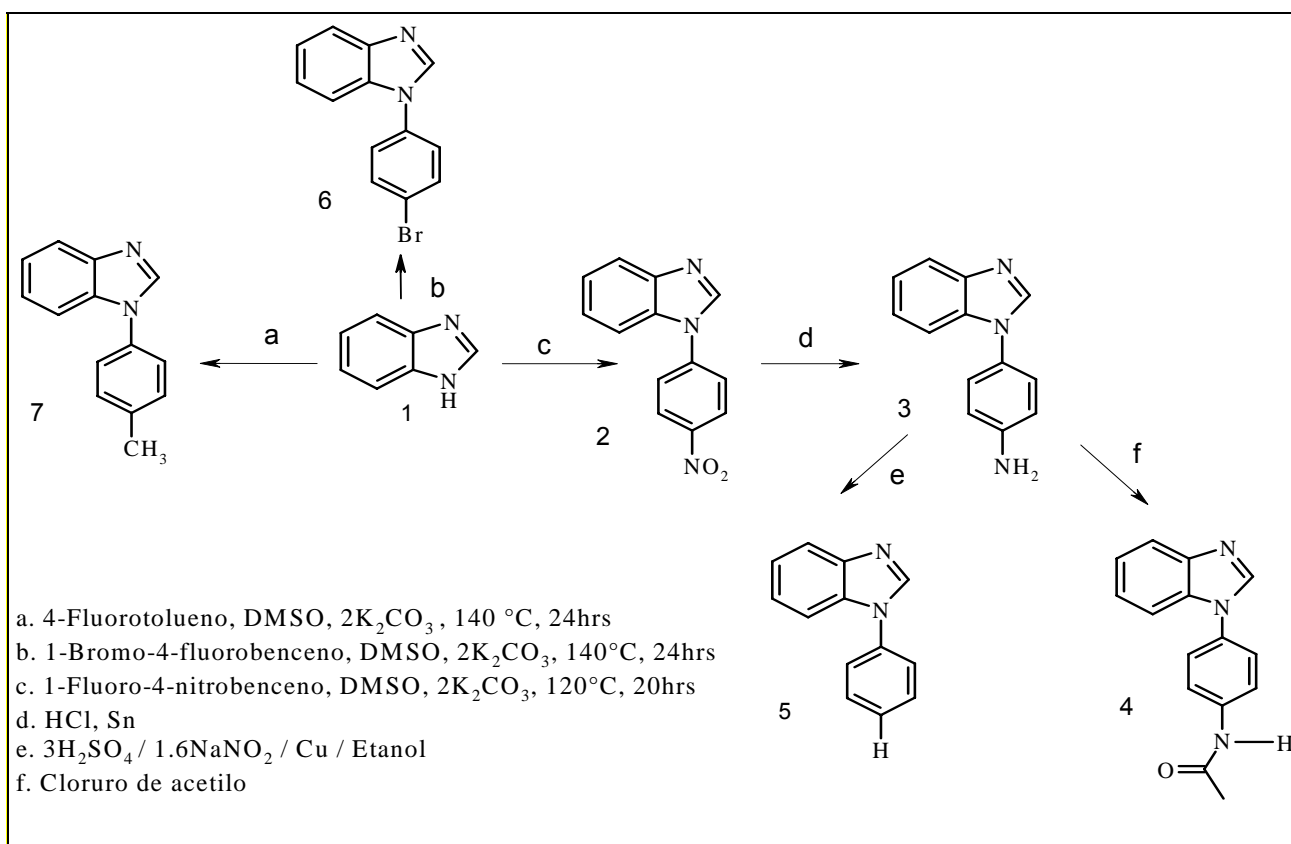


Figura 5.1 Esquema de síntesis para los productos a partir del bencimidazol.

5.1 SINTESIS DEL 1-(PARA-NITRO-FENIL) –BENCIMIDAZOL (2).

En primer lugar se hizo reaccionar un equivalente de bencimidazol con un equivalente de 1-fluoro-4-nitrobenzono, se adicionaron también dos equivalentes del carbonato de potasio (granular) utilizando como disolvente el dimetil sulfóxido dando el compuesto sustituido en la posición del nitrógeno heterocíclico electrodonador, compuesto **2**, esto se describe a detalle en el procedimiento I (ANEXO I).

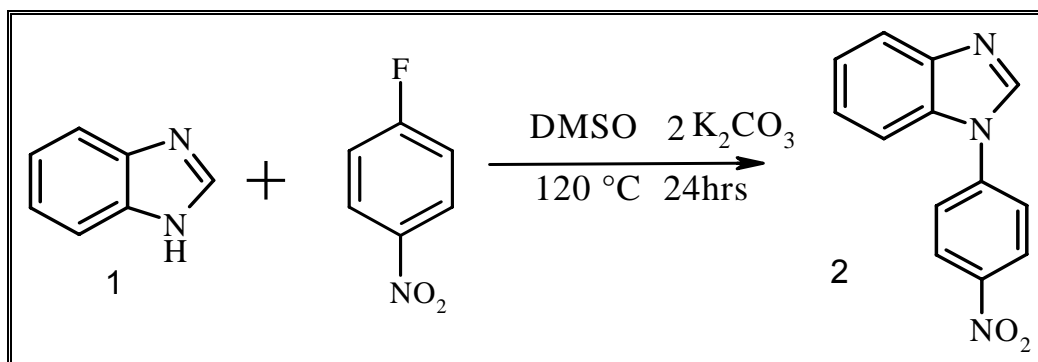


Figura 5.2 Secuencia experimental para la síntesis del 1-(para-nitro-fenil)-bencimidazol (2).

El compuesto **2** es soluble en etanol, isopropanol, acetato de etilo, benceno, metanol y acetona.

El método de síntesis dió buen resultado ya que se obtiene en un 95 % después de la optimización de la reacción que se planteó en la metodología.

Este tiene un punto de fusión que se encuentra en un intervalo de 183.2-185.1 °C.

El compuesto **2** fue caracterizado completamente por IR Y RMN de ¹H y ¹³C.

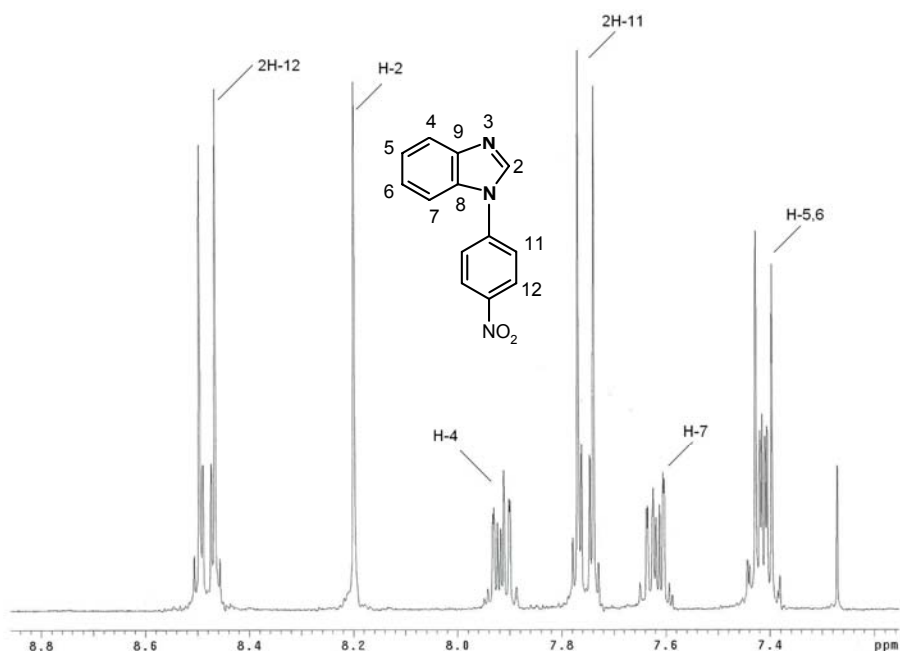


Figura 5.3 Espectro de ^1H del compuesto **2**, disuelto en cloroformo-*D*.

En el espectro de RMN de ^1H (figura 5.3) se observa que el protón señalado con el número 2 aparece alrededor de 8.2 ppm como una señal simple y característica para este tipo de protones. Las señales para el conjunto A-A' y B-B' (protones 11 y 12 respectivamente) aparecen como una señal doble para cada uno de los protones, para el conjunto A-A' aparece en 7.6 ppm aproximadamente y para el conjunto B-B' desplazados hacia frecuencias grandes en 8.5 ppm aproximadamente. Para los protones 5 y 6 del anillo aromático aparecen en 7.4 ppm como una señal doble. En el caso del protón 4 se muestra la señal en 7.9 ppm y en el caso del protón 7 aparece en 7.6 ppm.

Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **2**

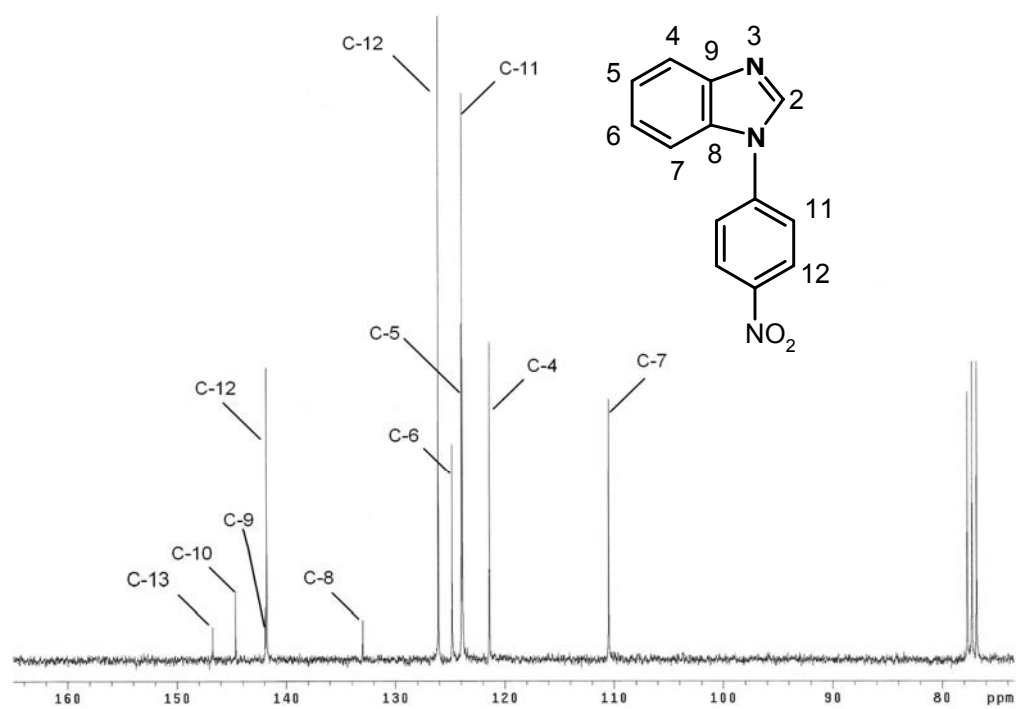


Figura 5.4 Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **2**, disuelto en cloroformo-*D*.

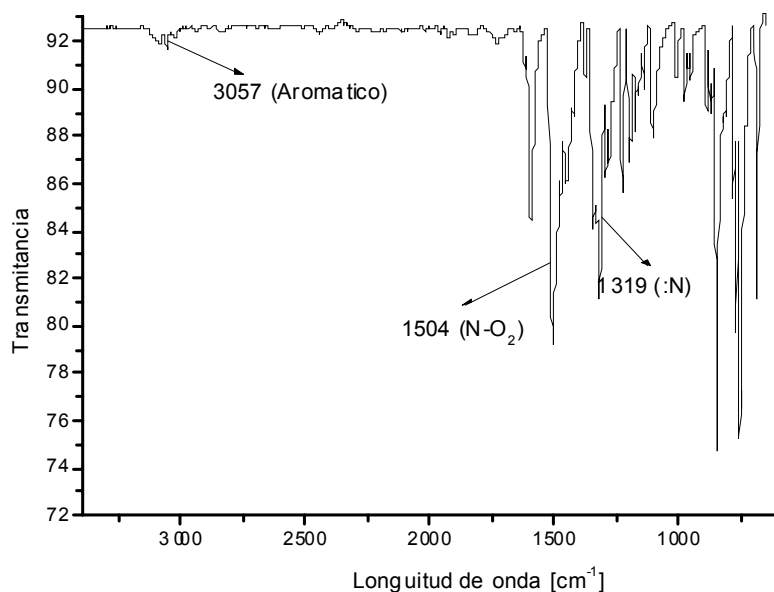


Figura 5.5 Espectro de IR del compuesto **2**

5.2 SINTESIS DEL 1-(PARA-AMINO-FENIL) – BENCIMIDAZOL (**3**).

Después de la síntesis del compuesto **2** se ocupa un equivalente del compuesto obtenido como materia prima para la reducción del grupo nitro sustituido en la posición “para” del anillo de benceno, donde se utiliza uno punto cinco equivalentes Sn y un equivalente de HCl, utilizando 4.25 mL (el doble de volumen calculado), para dar como resultado el compuesto **3** (figura 5.6). Esto se describe a detalle en el procedimiento II (ANEXO I).

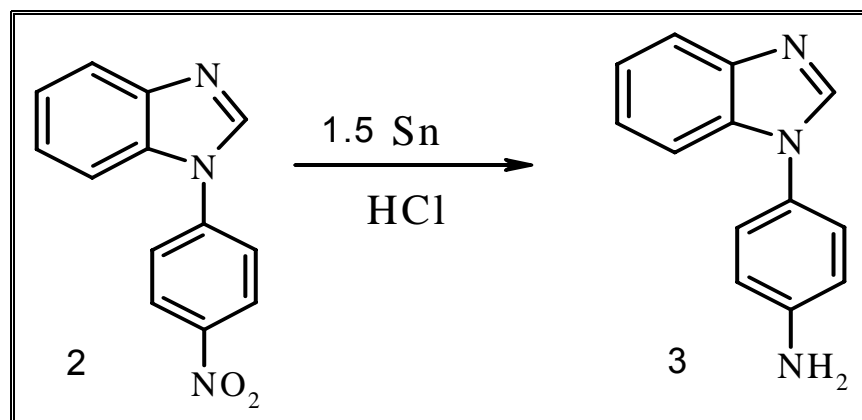


Figura 5.6 Esquema de síntesis para el 1-(amino-fenil)-bencimidazol (**3**).

El compuesto **3** es soluble en etanol, isopropanol, acetato de etilo, cloroformo y acetona. Este tiene un punto de fusión que se encuentra en un intervalo de 110.9-113.8 °C. Su purificación dió buenos rendimientos del 95% después de determinar las condiciones óptimas para su obtención. El compuesto **3** fue completamente caracterizado por IR y RMN ^1H y ^{13}C .

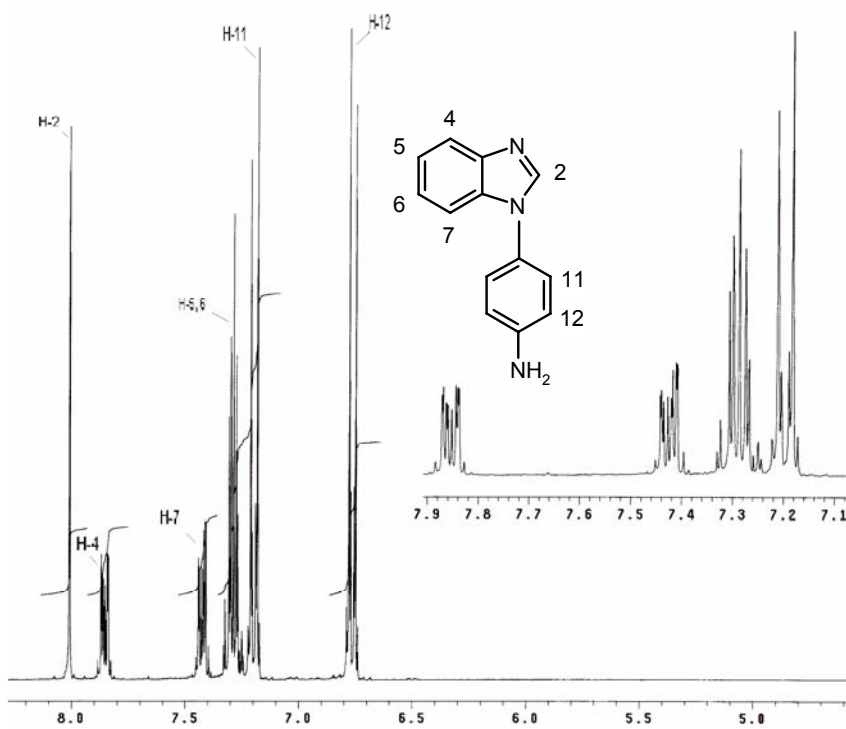


Figura 5.7 Espectro de RMN de ^1H del compuesto (**3**), disuelto en cloroformo-*D*.

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **3** (figura 5.7) se observa que el protón señalado con el número 2 aparece alrededor de 8.0 ppm, que es una señal simple y característica para este tipo de compuestos, como ya se mencionó anteriormente. Las señales para el conjunto A-A' y B-B' (protones 11 y 12 respectivamente) aparecen como una señal doble para cada uno de los protones, en el conjunto A-A' aparece en 7.2 ppm aproximadamente y para el conjunto B-B' desplazados hacia frecuencias más grandes en 6.8 ppm aproximadamente. Para los protones 5 y 6 del anillo aromático aparecen en 7.3 ppm como una señal doble. En el caso del protón 4 se muestra la señal en 7.8 ppm y para el protón 7 aparece en 7.6 ppm.

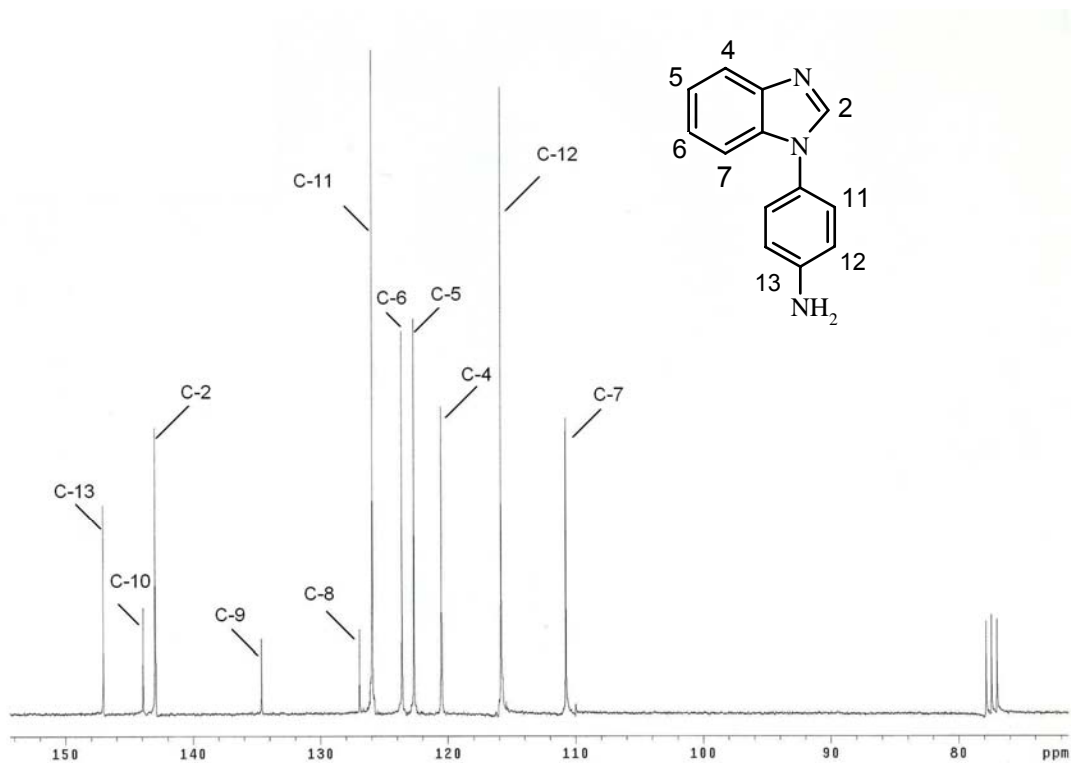


Figura 5.8 Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **3**, disuelto en cloroformo *D*.

El análisis del espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **3** se describe más adelante del presente trabajo.

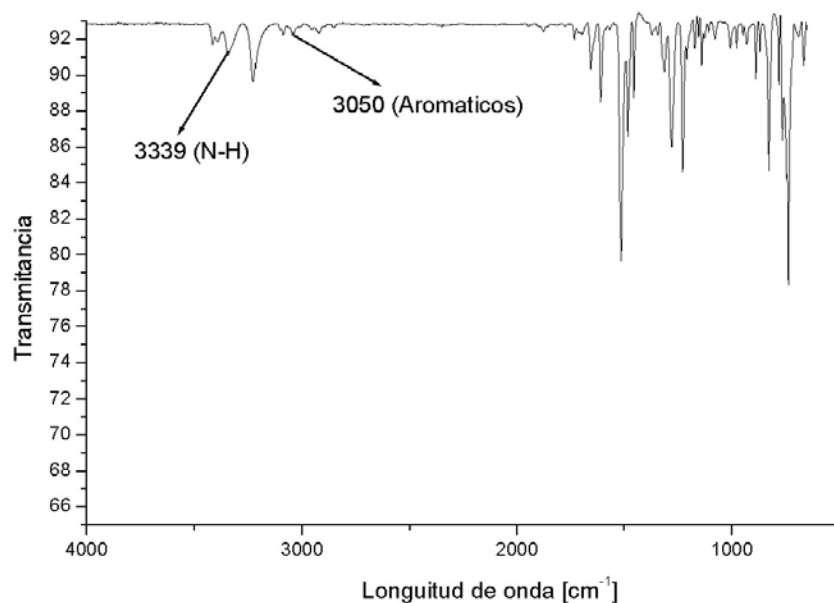


Figura 5.9 Espectro de IR del compuesto **3**

5.3 ESTRUCTURA CRISTALINA DEL 1-(PARA-AMINO-FENIL)-BENCIMIDAZOL (**3**)

Se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos-X se obtuvieron a partir de una disolución de **3**. El compuesto **3** cristalizó como un sistema monoclinico, en el grupo espacial P1 21 1 con dos moléculas cristalográficamente independientes en la unidad asimétrica. La estructura molecular se muestra en la Figura 5.10 y un resumen de las distancias y ángulos de enlace en la cuadro 5.1. Un listado completo de estos parámetros geométricos se encuentra en el Anexo II.

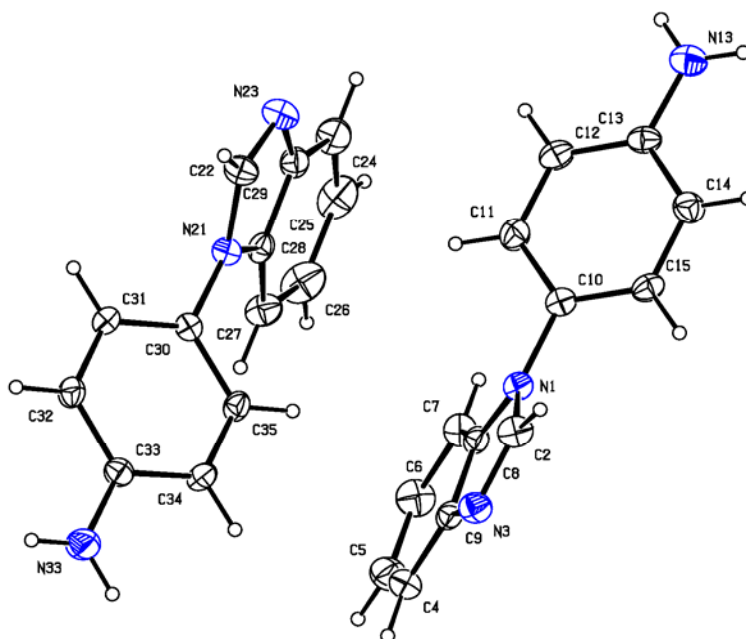


Figura 5.10 Estructura molecular del 1-(para-amino)-bencimidazol (**3**)

Cuadro 5.1 Distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión seleccionados para el compuesto **3**.

Átomos	Distancia / Å	Átomos	Distancia / Å
N1C2	1.366(3)	N1C8	1.376(3)
N1C10	1.395(4)	N3C2	1.391(3)
N3C9	1.388(3)	N13C13	1.387(3)
N21C22	1.355(3)	N21C28	1.389(3)
N21C30	1.433(3)	N23C22	1.300(3)
N23C29	1.386(3)	N33C33	1.365(3)
Átomos	Ángulo/°	Átomos	Ángulo/°
C2N1C8	105.66(17)	C2N1C10	126.77(17)
C2N3C9	104.34(18)	N1C2N3	114.48(19)
C22N21C28	105.83(17)	C22N21C30	126.19(17)
C22N23C29	104.4(2)	N21C22N23	114.4(2)

Los anillos heterocíclicos $N_1C_2N_3C_9C_8$ y $N_{21}C_{22}N_{23}C_{29}C_{28}$, muestran distancias de enlace similares, lo que denota la deslocalización de la densidad electrónica en el anillo, posiblemente debido a que el átomo de nitrógeno piridínico se encuentra participando en interacciones de hidrógeno, a diferencia del compuesto bromado, como se detalla más adelante. El anillo de NH_2 -fenilo se encuentra fuera del plano del bencimidazol, con un ángulo de torsión $C_2N_1C_{10}C_{15} = 49.3(3)^\circ$ y $C_{22}N_{21}C_{30}C_{35} = -122.4(2)^\circ$.

La estructura supramolecular del compuesto **3**, está determinada por interacciones de puente de hidrógeno (figura 5.11).

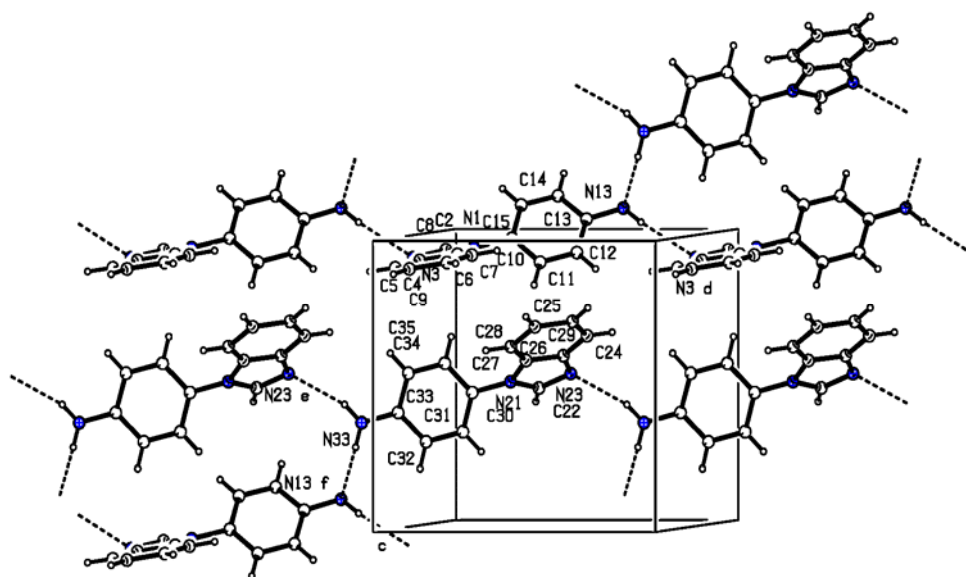


Figura 5.11 Estructura supramolecular de 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (**3**)

Los parámetros geométricos de éstas se enlistan en el cuadro 5.2. Ambos átomos de hidrógeno correspondientes al NH_2 de la segunda molécula participan en puentes de hidrógeno con un átomo de nitrógeno piridínico N_{23} y otro del grupo amino $N_{13}H_2$ de la segunda y primera moléculas, respectivamente, mientras que el grupo amino $N_{13}H_{13A}$ de la primera molécula solo interactúa con el nitrógeno piridínico N_3 de otra molécula igual.

Cuadro 5.2. Parámetros geométricos de las interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares para el compuesto **3**.

DH...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N(13)H(13A)...N(3 <i>i</i>)	0.86	2.29	3.108(3)	159
N(33)H(33A)...N(23 ⁱⁱ)	0.86	2.28	3.110(3)	162
N(33)H(33B)...N(13 ⁱⁱⁱ)	0.86	2.40	3.176(3)	150

i) 1+x,y,z; *ii*) -1+x,-1+y,z; *iii*) -1+x,y,z.

El entrelazamiento de las cadenas formadas por las interacciones fuertes NH...N se da mediante interacciones del tipo CH... π , participando como aceptores los anillos de anilina de la molécula 2 Ph₂, el anillo heterocíclico de la molécula 1 HC1 y al anillo bencenoide del bencimidazol de la primera molécula Bz1. Los parámetros geométricos correspondientes a las interacciones CH... π se enlistan en la cuadro 5.3.

Cuadro 5.3. Parámetros geométricos de las interacciones CH... π para el compuesto **3**.

CH... π	H... π	D-H... π	D... π
C(2)H(2A)...Ph ₂ ⁱ	2.75	163	3.655(2)
C(5)H(5A)...Ph ₂ ⁱⁱ	2.95	137	3.685(3)
C(32)H(32A)...Hc1 ⁱⁱⁱ	2.72	149	3.549(2)
C35H35A...Bz1 ^{iv}	2.71	152	3.556(2)

i) -x,1/2+y,-z; *ii*) -x,1/2+y,1-z; *iii*) x,-1+y,z; *iv*) x,y,z.

5.4 SINTESIS DEL 1-(PARA-ACETAMIDO-FENIL)-BENCIMIDAZOL (4)

La síntesis de este compuesto se obtiene de dos formas diferentes, la primera se muestra en la figura 5.12. A partir de un equivalente del para-fluoro-anilina (compuesto **A**), se sintetiza la 1-(para-acetamido)-fluorobenceno **B**, haciéndole reaccionar con un equivalente de cloruro de acetilo. Una vez acetilado y caracterizado, el compuesto **B** se hace reaccionar con un equivalente del bencimidazol en condiciones de sustitución nucleofílica aromática. En este caso se obtiene una mezcla del producto esperado (compuesto **4**) y otro producto (compuesto **C**), por la reacción que sufre el bencimidazol con el dimetil sulfoxido.

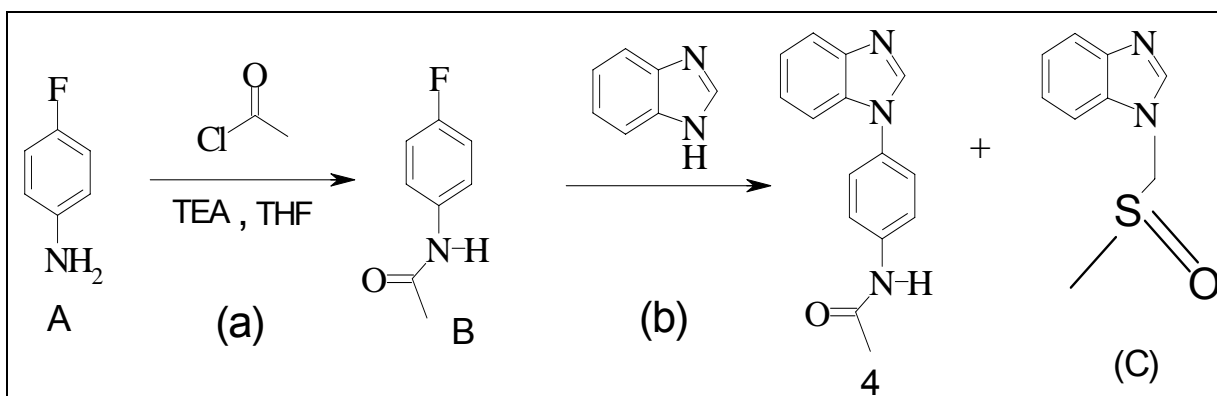


Figura 5.12 Esquema de síntesis previa de materia prima

El segundo método para la obtención del compuesto **4** se utiliza el compuesto **3**, como se muestra en la figura 5.13, se hace una acetilación con el cloruro de acetilo para dar el compuesto **4**. Se hace reaccionar un equivalente del compuesto **3** con un equivalente de cloruro de acetilo, utilizando un volumen de tetrahidrofurano (25 mL) como disolvente y un equivalente de trietanolamina en un baño de hielo, durante un periodo de tiempo de 4 horas. Esto se describe a detalle en el procedimiento III (ANEXO I).

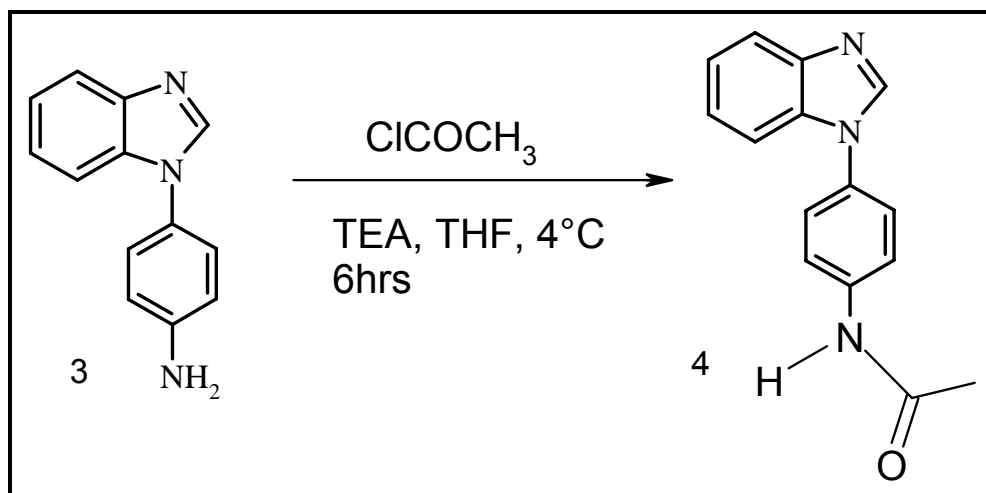


Figura 5.13 Esquema de síntesis para el 1-(para-acetamido-fenil)-bencimidazol (**4**)

El compuesto **4** es soluble en etanol, cloroformo, acetona y ligeramente soluble en isopropanol.

El compuesto **4** tiene un punto de fusión que se encuentra en un intervalo de 192.5-194.8 °C. El método de síntesis dio buenos rendimientos del 91% una vez que las condiciones planteadas en la metodología fueron optimizadas hasta conseguir rendimientos altos.

El espectro de RMN de ^1H y de ^{13}C que muestra en la figura 5.14 y 5.15, se analiza en y se describe más adelante del presente trabajo (cuadros 5.6 y 5.7) respectivamente.

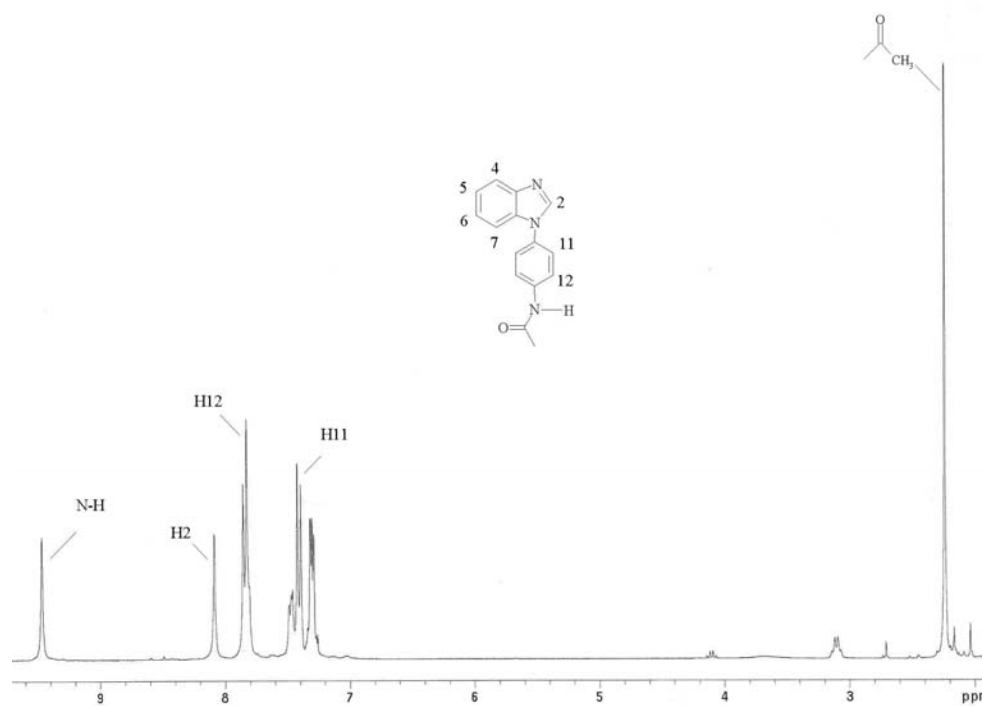


Figura 5.14 Espectro de RMN de ^1H del compuesto 4, disuelto en cloroformo-*D*.

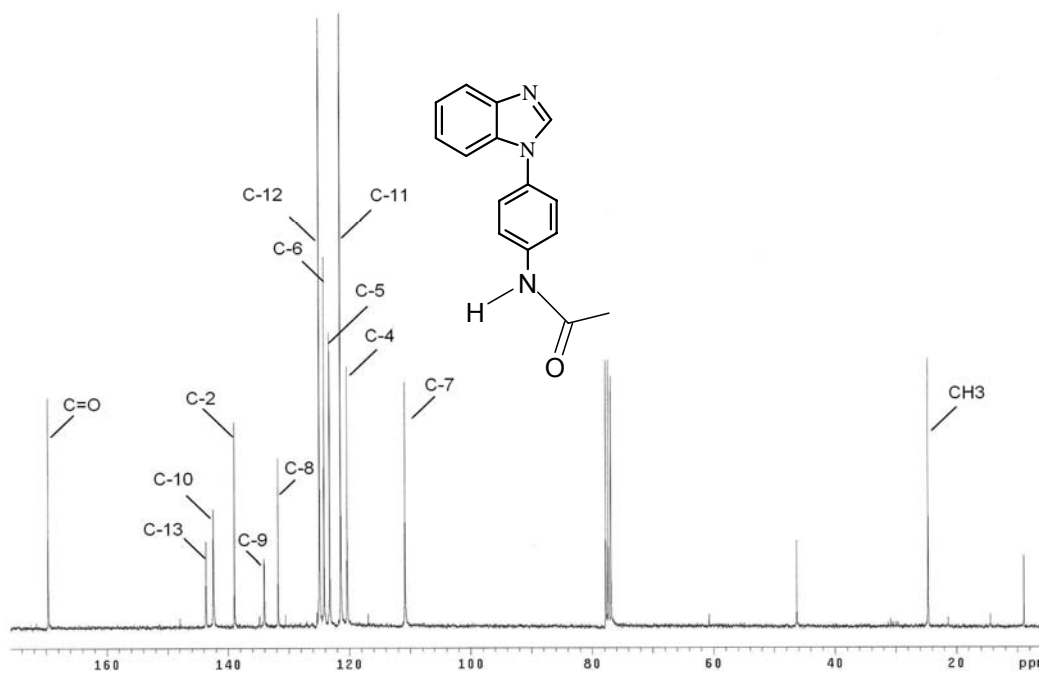


Figura 5.15 Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 4, disuelto en cloroformo-*D*.

El análisis para los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto **4** se describen más adelante del presente trabajo (cuadros 5.6 y 5.7).

El espectro de IR para el compuesto **4** se muestra en la figura 5.16.

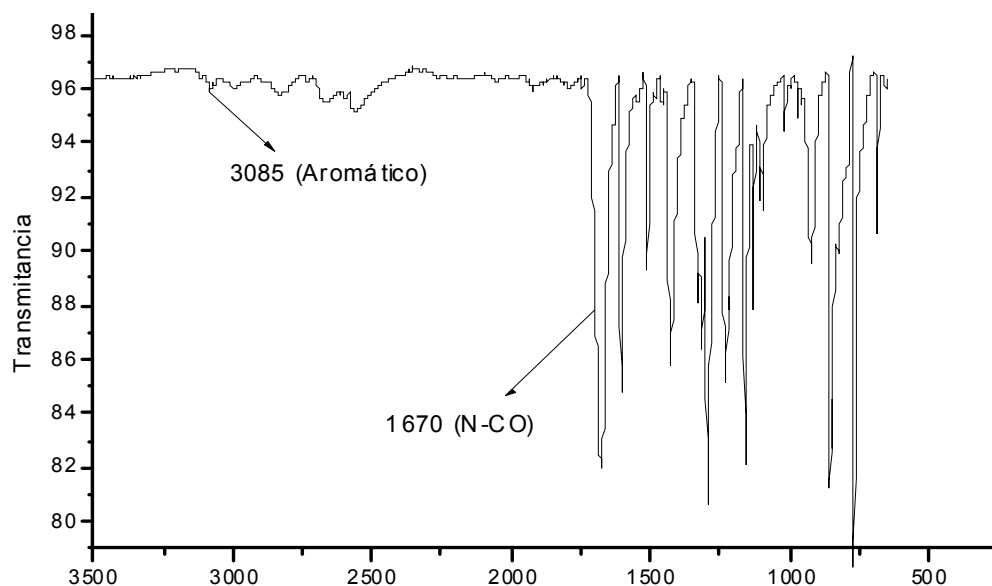


Figura 5.16 Espectro de IR del compuesto (**4**)

5.5 SÍNTESIS DEL 1-FENIL-BENCIMIDAZOL (**5**).

El mismo compuesto **3**, se utiliza para llevar a cabo una reacción de Sandmeyer, en donde el compuesto **3** sufre una desaminación para dar el compuesto **5**.

Se utiliza un equivalente del compuesto **3**, uno punto seis equivalentes de nitrito de sodio, tres equivalentes de H_2SO_4 y cero punto cuatro de Cu granular.

Se prepara una mezcla de etanol y ácido sulfúrico, posteriormente se adiciona un equivalente de la amina en agitación constante, así mismo se prepara una solución de nitrato de sodio con agua destilada al 54.8 % p/v. Se agrega gota a gota la solución de nitrito de sodio al matraz que contiene la amina con la solución de etanol y ácido sulfúrico. Terminada la acción se saca del baño de hielo y se deja en un baño maría hasta tener

una ligera ebullición durante 10 minutos, finalizado el tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, y se lava con acetato de etilo (figura 5.17). Esto se describe a detalle en el procedimiento IV (ANEXO I).

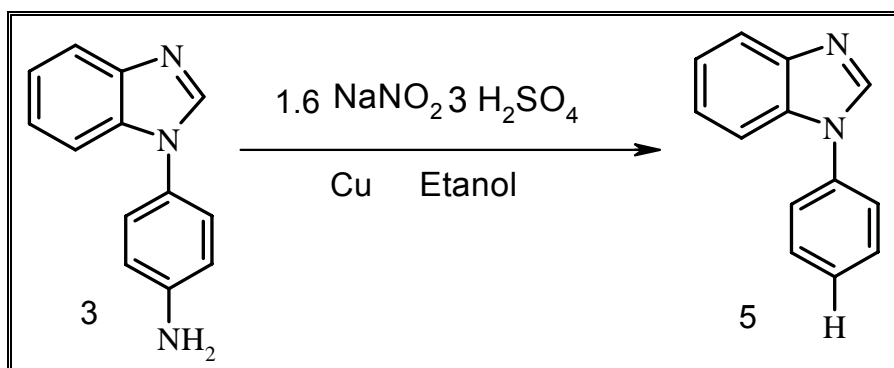


Figura 5.17 Esquema de síntesis para el 1-fenil-benzimidazol (**5**)

El compuesto **5** es soluble en agua, etanol, acetato de etilo, acetona, benceno y metanol.

El método de síntesis da un producto líquido, por lo cual no se ha podido cuantificar en masa el rendimiento de esta reacción.

El compuesto **5** se ha caracterizado por RMN de ^1H y ^{13}C se describen más adelante del presente trabajo (cuadro 5.6 y 5.7).

El espectro de RMN de ^1H para el compuesto **5** se muestra (figura 5.18), donde se observa el protón característico señalado con el número 2 aparece alrededor de 8.1 ppm como una señal simple. Para los protones 5 y 6 del anillo aromático aparecen en 7.3 ppm como una señal doble. En el caso del protón 4 se muestra la señal en 7.4 ppm y en el caso del protón 7 aparece en 7.6 ppm.

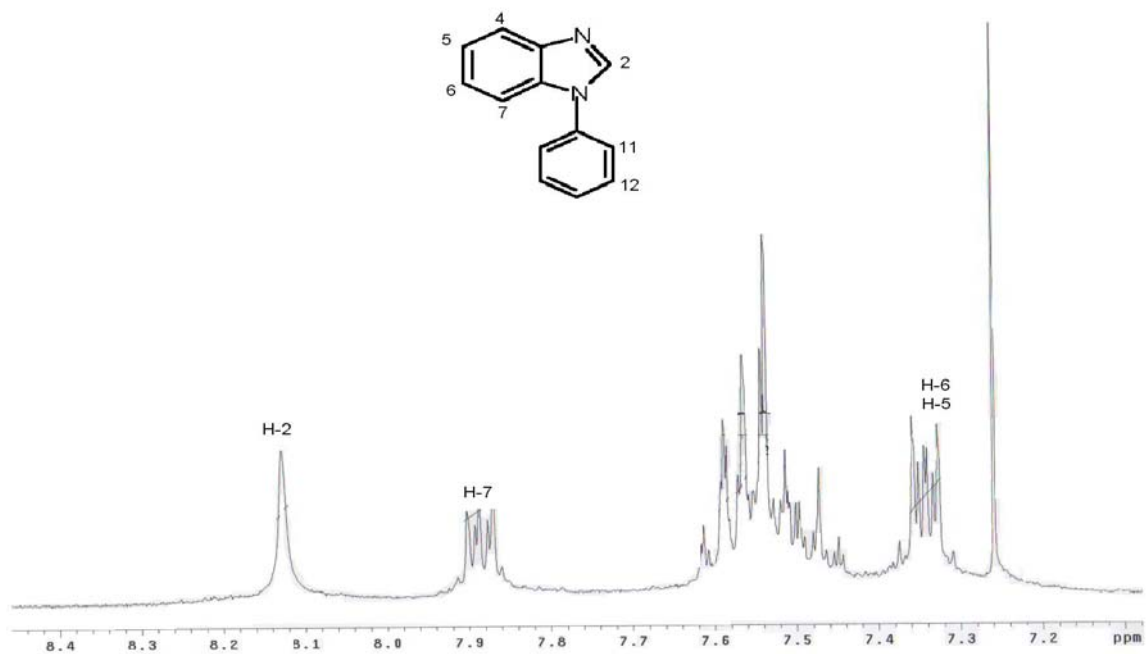


Figura 5.18 Espectro de RMN de ^1H del compuesto **5**, disuelto en cloroformo-*D*.

El espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **5** se muestra en la figura 5.19.

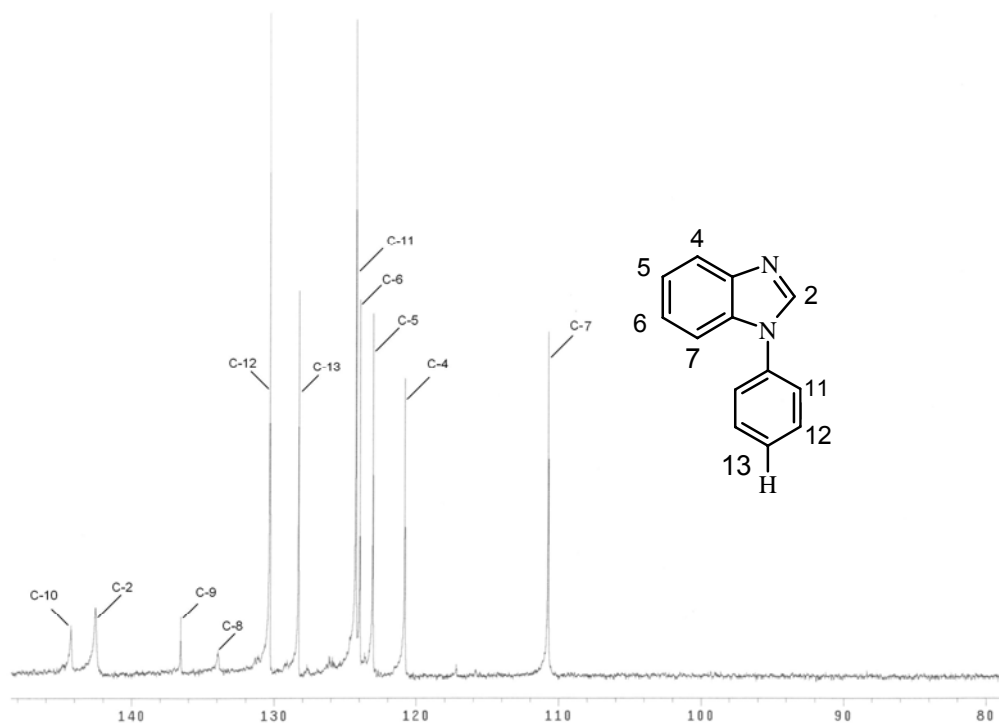


Figura 5.19 Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5**, disuelto en cloroformo-*D*.

5.6 SINTESIS DEL 1-(PARA-BROMO-FENIL) BENCIMIDAZOL (6)

Para la síntesis del compuesto **6** se lleva a cabo la sustitución del 1-bromo 4-fluorobenceno, en la misma posición de los compuestos anteriormente obtenidos (compuesto **2** y **3**), se adiciona un equivalente del bencimidazol con un equivalente del 1-bromo-4-fluoro-benceno, con dos equivalentes de carbonato de potasio (granular) y como disolvente dimetil sulfóxido, para posteriormente dar el compuesto sustituido en el nitrógeno electrodonador del bencimidazol (figura 5.20). Esto se describe a detalle en el procedimiento V (ANEXO I).

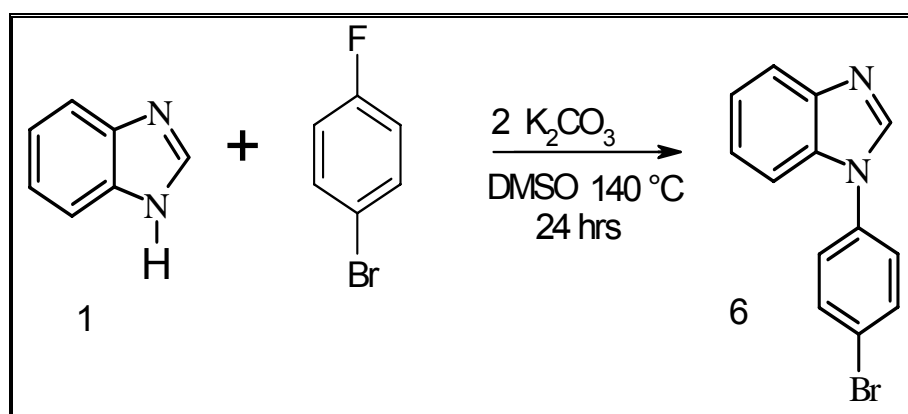


Figura 5.20: Esquema de síntesis para 1-(para-bromo-fenil)-bencimidazol(.6)

El compuesto **6** es soluble en etanol, cloroformo, tolueno, benceno, acetato de etilo, isopropanol y acetona.

El compuesto **6** tiene un punto de fusión que se encuentra entre 112.8-115.6 °C. El método de síntesis da buenos rendimientos de 96% después de haber determinado las condiciones apropiadas para su obtención. El compuesto se caracterizo por IR y RMN de ¹H (figura 5.21) y ¹³C (figura5.22).

El análisis para el RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **6** se describe más adelante del presente trabajo cuadros (5.6 y 5.7).

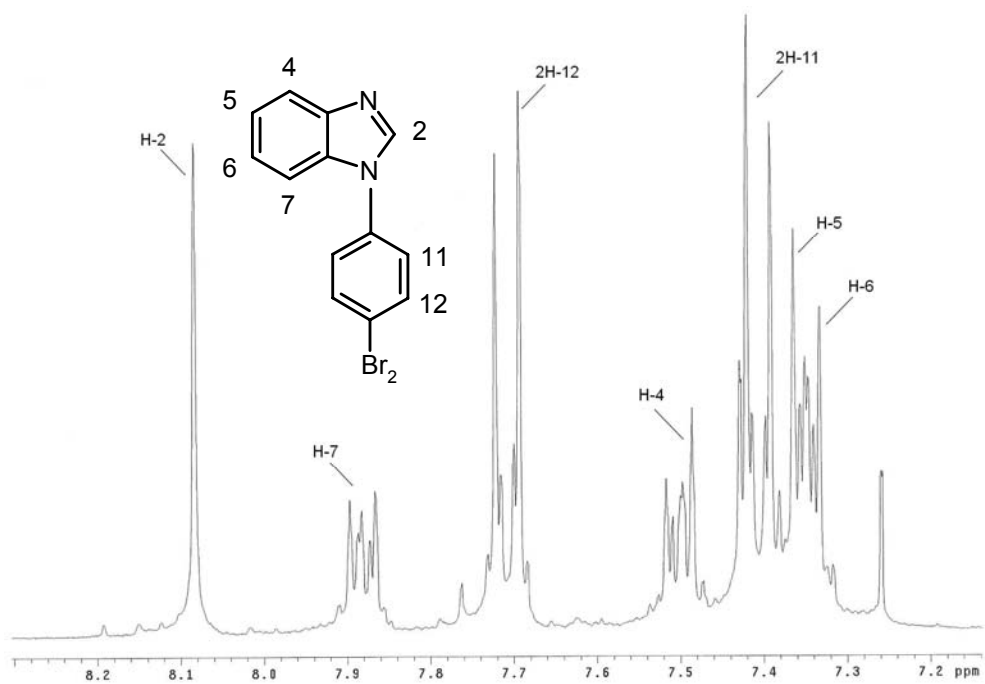


Figura 5.21 Espectro de RMN de ^1H del compuesto **6**, disuelto en cloroformo-*D*.

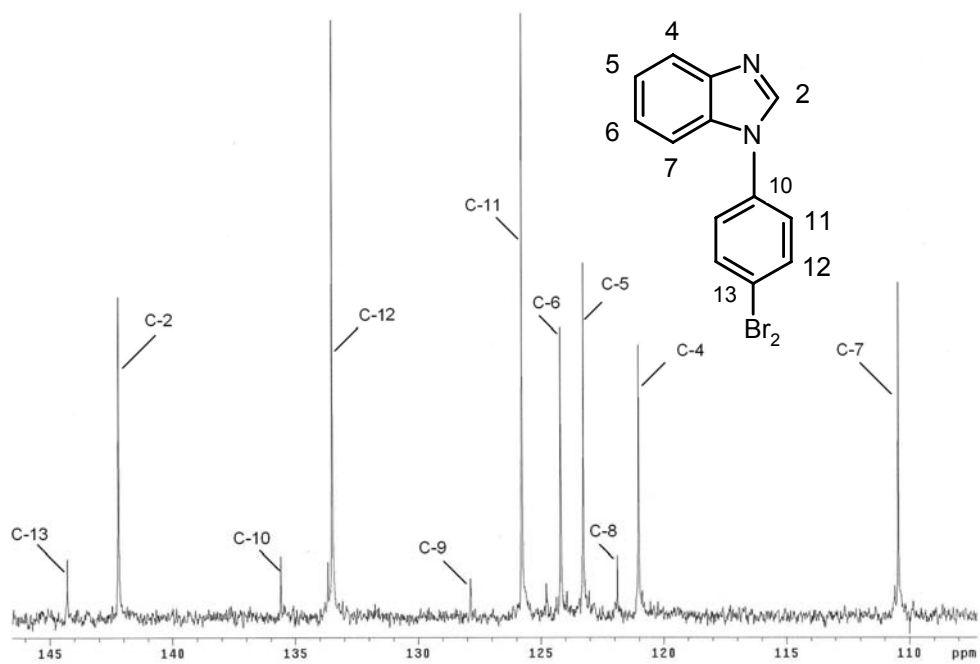


Figura 5.22 Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **6**, disuelto en cloroformo-*D*.

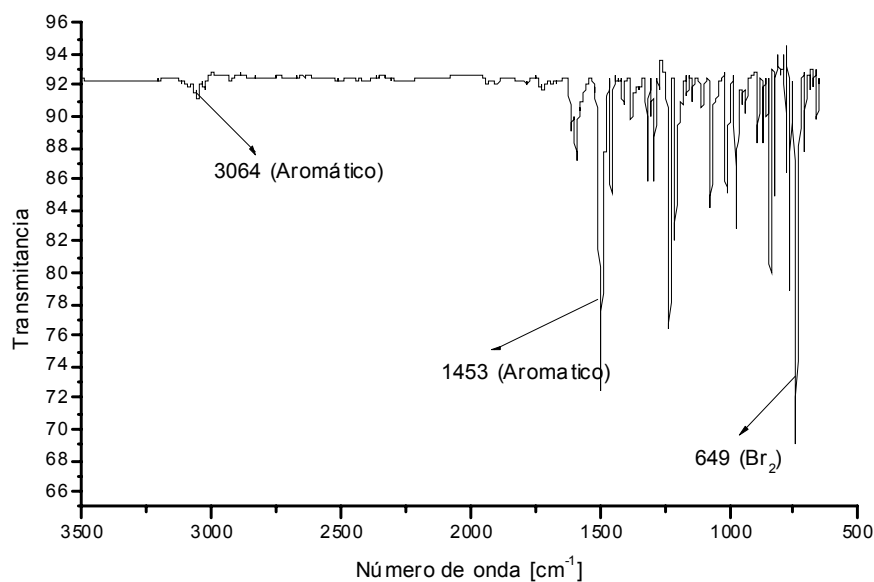


Figura 5.23 Espectro de IR del compuesto **6**.

5.7 ESTRUCTURA CRISTALINA DEL 1-(PARA-BROMO-FENIL)-BENCIMIDAZOL (**6**)

Se obtuvieron cristales adecuados para hacer el estudio por rayos-X del compuesto **6**, por evaporación lenta de una disolución de éter etílico. El compuesto **6** cristaliza como un sistema monoclinico, grupo espacial P1 21/c1 con tres moléculas en la unidad asimétrica. La estructura molecular se muestra en la figura 5.24 y un resumen de las distancias y ángulos de enlace se enlistan en la cuadro 5.4. En el Anexo II, se muestran los datos completos. El anillo heterocíclico N₁C₂N₃C₉C₈, muestra distancias de enlace alternadas, con un doble enlace localizado en N₃C₂ = 1.294(4) Å. El anillo de Br-fenilo se encuentra fuera del plano del bencimidazol, con un ángulo de torsión C₁₅C₁₀N₁C₂ = -47.1(4)°.

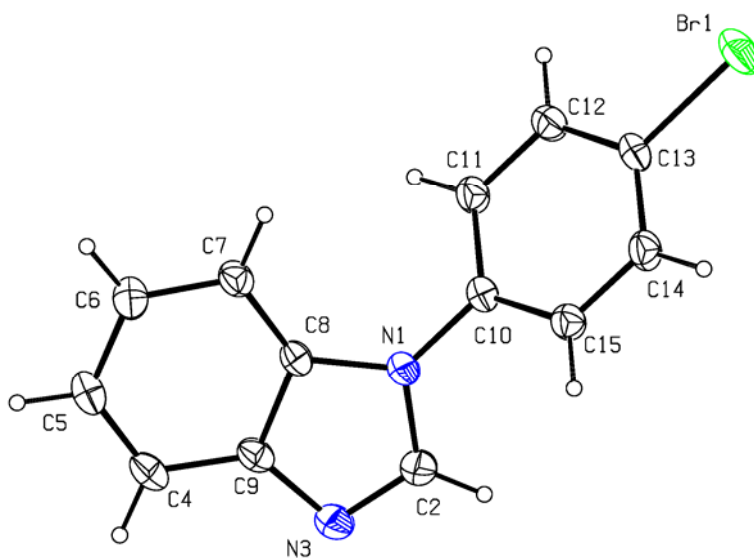


Figura 5.24 Estructura molecular del 1-(para-bromo-fenil)-bencimidazol (**6**)

Cuadro 5.4. Distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión seleccionados para el compuesto **6**.

Átomos	Distancia/Å	Átomos	Distancia/Å
Br1C13	1.893(3)	N1C2	1.363(4)
N1C8	1.395(4)	N1C10	1.424(4)
N3C2	1.294(4)	N3C9	1.380(4)
C8C9	1.402(4)		
Átomos	Ángulo/°	Átomos	Ángulo/°
C2N1C8	106.0(2)	C2N1C10	126.1(2)
C2N3C9	104.6(3)	N1C2N3	114.5(3)

Las moléculas del compuesto **6** se encuentran unidas mediante interacciones por puente de hidrógeno débiles del tipo C-H \cdots π , en las que participan como donadores los átomos de hidrógeno del anillo de Br-fenilo y como aceptor el anillo aromático del bencimidazol.

En la figura 5.25, se muestra la estructura supramolecular con estas interacciones y en el cuadro 5.5 se enlistan los parámetros geométricos de las mismas.

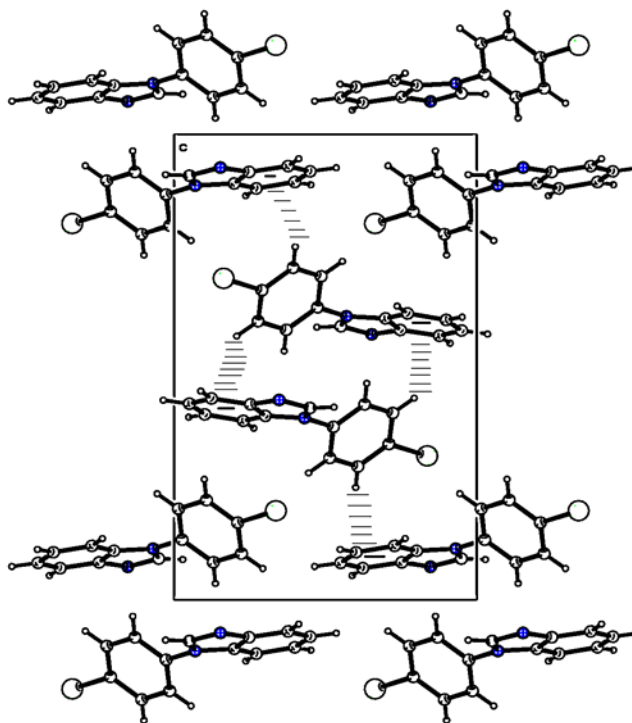


Figura 5.25 Estructura supramolecular del 1-(para-bromo-fenil)-bencimidazol (**6**)

Cuadro 5.5 Parámetros geométricos de las interacciones CH...π para el compuesto **6**.

CH...π	H...π	D-H...π	D...π
C12H12...Bz ⁱ	2.86	119	3.409(4)
C14H14...Bz ⁱⁱ	2.80	132	3.498(4)

i) $-x, 1/2+y, 1/2-z$; *ii*) $-x, 1-y, 1-z$

Es importante notar que el átomo de nitrógeno de tipo piridínico N3, el más básico, no participa en interacciones de puente de hidrógeno, probablemente debido a la falta de donadores.

5.8 SINTESIS DEL 1-(PARA-TOLUIL)-BENCIMIDAZOL (COMPUESTO 7)

Para este compuesto se utilizó un equivalente de bencimidazol, un equivalente de 1-fluoro-tolueno, 2 equivalentes de carbonato de potasio (granular) y como disolvente el Dimetil sulfóxido.

La obtención de este producto no fue muy favorable en las diferentes condiciones de reacción empleadas (figura 5.26). Siguiendo sin un mejor resultado de obtención. De tal forma que **no se realiza el estudio de RMN de ^1H y ^{13}C** , únicamente se realiza placa cromatografica.

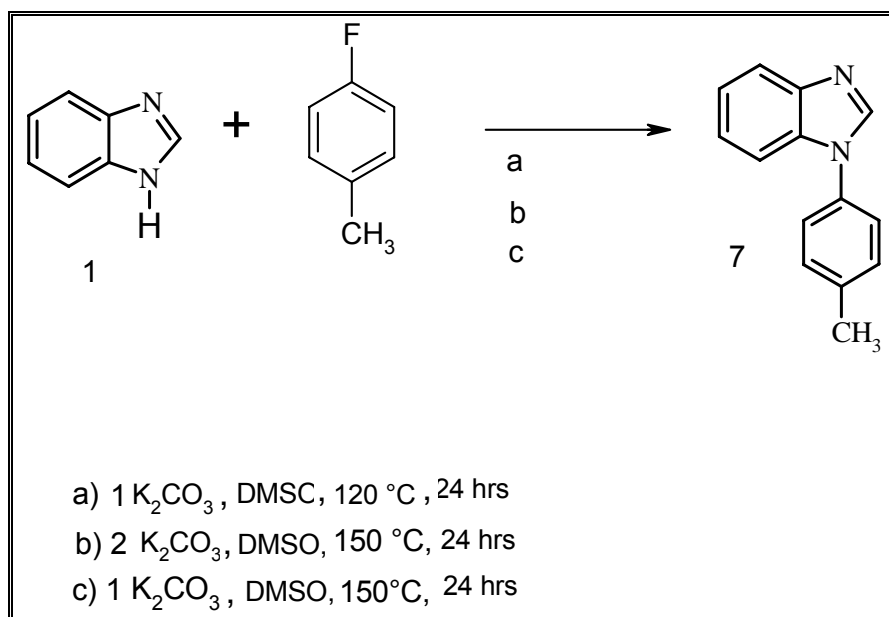


Figura 5.26 Esquema de síntesis para el 1-(para-toluil)-bencimidazol (7) donde se indican las diferentes condiciones de reacción (a-c).

5.9 ANALISIS COMPARATIVO DE LOS DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE ^1H Y ^{13}C PARA LOS COMPUESTOS 2-6

En el cuadro 5.6 se muestra las diferentes señales del espectro de RMN para ^{13}C para los compuestos sintetizados (**2-6**), para el carbono designado con el número 2 en la molécula de estos compuestos, se observa que para todos tiene un valor muy parecido 142 ppm aproximadamente, de la misma forma para los carbonos 4, 5, 6 y 7 del anillo aromático del bencimidazol. En el caso del carbono 8 se observa un comportamiento similar en todos los compuestos (**2-6**), las señales aparecen entre 122-134 ppm. Para el carbono 9 se observa un desplazamiento muy parecido para los compuestos (**2-6**) aparecen entre 127-142 ppm, desplazadas a frecuencias más grandes comparadas con las señales del carbono 8, para el carbono 10 las señales también son muy parecidas entre todos los compuestos y se observan entre un rango de 136-145 ppm. En el caso del carbono 11 el comportamiento es el mismo para todos los compuestos analizados, el carbono 12 el compuesto **3** presenta un desplazamiento hacia frecuencia más pequeñas, mientras que los otros tienen una similitud en sus frecuencias, apareciendo en un rango de 123-134 ppm. El carbono marcado con el número 13 para el compuesto **5** se observa su señal en 129 ppm mientras que los restantes aparecen en un rango de 142-147 ppm.

En el cuadro 5.7 se hace una comparación de los resultados obtenidos para ^1H de los compuestos (**2-6**). El protón marcado con el número 2 aparece en 8.2 aproximadamente para todos los compuestos, para los carbonos 11 denominados como conjunto A-A', muestran que el compuesto **2** presenta una señal desplazada a frecuencias grande, mientras que para el resto de los compuestos se observa un patrón parecido, en el caso del protón 12 denominado como conjunto B-B' presenta de igual forma un desplazamiento hacia frecuencias más grandes y los compuestos restantes tienen un comportamiento muy parecido

Cuadro 5.6 Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para los compuestos **2-6**.

COMPUESTO	C-2 ppm	C-4 ppm	C-5 ppm	C-6 Ppm	C-7 ppm	C-8 ppm	C-9 ppm	C-10 ppm	C-11 ppm	C-12 ppm	C-13 ppm	C=O ppm	CH ₃ ppm
2	142	121	124	125	110	133	142	145	124	126	147	-	-
3	143	121	123	124	110	127	135	144	126	116	147	-	-
4	139	120	122	123	111	126	127	141	121	123	142	165	22
5	142	121	123	124	111	134	137	145	125	131	129	-	-
6	142	121	123	124	110	122	128	136	126	134	144	-	-

Cuadro 5.7 Desplazamientos químicos de RMN de ^1H para los compuestos **2-6**.

COMPUESTO	H-2 ppm	H-4 ppm	H-5 ppm	H-6 ppm	H-7 ppm	2H-11 ppm	2H-12 ppm	N-H ppm	CH ₃ ppm
2	8.2	7.9	7.42	7.4	7.61	7.8	8.5		-
3	8.0	7.85	7.3	7.25	7.4	7.2	7.8		-
4	8.1	-	-	-	-	7.4	7.9	9.5	2.2
5	8.1	-	7.34	7.36	7.9	-	-	-	-
6	8.1	7.5	7.36	7.34	7.9	7.42	7.7	-	-

6. CONCLUSIONES

- Se lograron establecer las condiciones de reacción para la obtención de los compuestos que se utilizaron posteriormente como materias primas (-NO₂, -NH₂ y -Br).
- Se ha conseguido la caracterización por RMN de ¹H y ¹³C de los compuestos anteriores.
- Se consiguió establecer los procedimientos para su purificación que permitan obtenerlos con rendimientos altos, para el compuesto **2** se obtuvieron rendimientos del 95%, para el compuesto **3** se obtuvieron rendimientos del 94%, para el compuesto **4** se obtuvieron rendimientos del 91% y para el compuesto **6** se obtuvieron rendimientos del 96%.
- Se logró hacer el estudio de los compuestos **3** y **6** por difracción de rayos X.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Carmen Avendaño López, Introducción a la química farmacéutica, ed McGraew Hill, 2ª edición, 1998.
2. I. Lizasoain, Farmacología Básica y Clínica, ed panamericana, 17ª edición, 2004.
3. H. P. Rang, Farmacología, ed Churchill Livinstone, 2ª edición, 1992.
4. Alfred Goodman y Gilma, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, ed McGraw Hill, décima edición décima, volumen I, 1996.
5. Abraham Goldstein M. D., ed Limusa, primera edición ,1979.
6. W. C. Bowman, Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas, ed Interamericana, segunda edición, 1984.
7. Wesley G. Clark, Farmacología Médica, ed Mosby Doyma libros, edición 13ª.
8. Ceric M. Smith, Farmacología, segunda ed.,, editorial McGraw Hill, 1993.

ANEXO I

PROCEDIMIENTOS DE SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DERIVADOS DEL BENCIMIDAZOL

PROCEDIMIENTO I. SÍNTESIS DEL COMPUESTO 2.

El compuesto **2** que se muestra en la figura 5.1 se forma a partir del bencimidazol con el 1-fluoro-nitro-benceno. Se hace reaccionar 2 g (0.0169 mol) del bencimidazol colocado en un matraz bola, con 1.796 mL (2.389 g) del 1-fluoro-nitro-benceno, posteriormente se adicionan 2 equivalentes de K_2CO_3 4.678 g (0.0339 mol) y un volumen de 16 mL de dimetil sulfóxido. Se coloca con un refrigerante que contiene una trampa de gases en la parte contraria de la unión con el matraz bola.

El sistema se lleva a un baño de arena colocado en una mantilla a temperatura elevada (120 °C) el cual se regula mediante un termómetro, que se encuentra dentro del baño de arena, la reacción se deja 24 horas.

La reacción se monitorea haciendo cromatografía en capa fina utilizando como fase móvil una mezcla de acetato de etilo: metanol 9:1. Se lavó con agua alcalina (pH = 8~9) y se filtró.

Se hace una purificación con alcohol etílico, para su cristalización, utilizando un volumen que disuelva totalmente al compuesto **2**, se lleva hasta ebullición concentrando la mezcla y se deja enfriar a temperatura ambiente y evaporación lenta. Se obtiene un sólido con un peso de 3.848 g (95%).

PROCEDIMIENTO II. SÍNTESIS DEL COMPUESTO 3.

Para la síntesis del compuesto **3**, se hace reaccionar al compuesto **2** con un agente reductor (Sn) y ácido clorhídrico. Se obtiene a partir de 2 g (8.368×10^{-3} mol) del compuesto **2** colocado en un matraz bola, con 1.5 equivalentes de estaño (1.4898 g), posteriormente se adiciona 0.9165 g de ácido clorhídrico (2.78 mL), el ácido se adiciona en pequeñas fracciones (aprox. 0.2 mL) lentamente, se adiciona el doble del volumen calculado de ácido clorhídrico. Posteriormente el matraz se mantiene en un baño maría y en agitación durante un periodo de tiempo (30 – 60 min), terminado el tiempo en el baño maría se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de enfriado el matraz se adiciona una solución de NaOH al 60% (3 g / 5 mL de H_2O). Posteriormente se pasó a un filtro

unido a un matraz con unión a una bomba de vacío, el filtrado contiene al producto de interés más SnO₂.

El sólido se lavó con acetato de etilo con un volumen de 30 mL aproximadamente (3 veces por lo menos) el sólido con el acetato de etilo se calentó con agitación hasta ebullición y se pasa a un embudo de separación, para hacer la separación de las dos fases.

El disolvente de la fase orgánica se evaporo, por medio de un rotavapor a una temperatura de 85 °C y se deja concentrar lentamente, para dar un sólido de color verde con un peso de 1.665 g (95%).

PROCEDIMIENTO III. SINTESIS DEL COMPUESTO 4.

Se obtiene a partir del compuesto **3**, se pone 1 g (0.0047 moles) del compuesto **3**, se adicionan 0.484 g trietanolamina, posteriormente se pasa a un baño de hielo para mantener a una temperatura de 4 °C y se adiciona un volumen de 25 mL de tetrahidrofurano. Se agrega por ultimo una masa de 0.375 g de cloruro de acetilo, se deja agitando durante 6 horas y se pasa a filtrar la sal de trietanolamina y se evapora el tetrahidrofurano en un rotavapor, para dar el producto sólido.

Para su recristalización se utiliza un volumen aproximado de 100 mL de benceno para disolver el compuesto **4**, se pone a calentar con agitación, se obtiene un precipitado que se filtra, se obtiene un sólido con un peso de 1.093 g (91 %)

PROCEDIMIENTO IV. SINTESIS DEL COMPUESTO 5.

Para la síntesis del compuesto desaminado se utiliza el compuesto **3**. En un matraz bola de 50 mL, se hace una solución de ácido sulfúrico con 0.22 mL (0.3 moles) y 4 mL de etanol. Se procede a enfriar la solución de etanol/H₂SO₄ en un baño de hielo con agitación.

Se adicionaron 0.300g del compuesto **3**, se deja agitando hasta que se disuelva. Se prepara una solución de NaNO_2 0.15 g en agua desionizada 0.3 mL agregarse gota a gota la solución de NaNO_2 al 54.8% P/V al matraz bola contenido en el hielo, se retira el baño de hielo terminada la adición y se deja en agitación durante un tiempo aproximado de 20 minutos.

Se adicionan 0.4 equivalentes de Cu granular (0.0364 g) con agitación y temperatura ligera en un baño maría, posteriormente se calienta hasta que ebulle ligeramente y se deja 10 minutos.

Para su purificación se agrega el triple de agua alcalina (ej. 5 mL de etanol se adicionan 15 mL de agua) y el mismo volumen de acetato de etilo en un embudo de separación y se separan las dos fases, utilizando un embudo de separación recuperando únicamente la fase orgánica que contiene el producto de interés.

PROCEDIMIENTO V. SÍNTESIS DEL COMPUESTO 6.

El compuesto **6** se forma a partir del bencimidazol con el 1-bromo-fluoro-benceno. Se hace reaccionar 2 g (0.0169 mol) del bencimidazol colocado en un matraz bola, con 1.80 mL del 1-bromo-fluoro-benceno, posteriormente se adicionan 2 equivalentes de K_2CO_3 4.678 g (0.0339 mol) y un volumen de 16 mL de dimetil sulfóxido. Se coloca con un refrigerante que contiene una trampa de gases en la parte contraria de la unión con el matraz bola.

El sistema se lleva a un baño de arena colocado en una mantilla a temperatura elevada (140 °C) el cual se regula mediante un termómetro, que se encuentra incrustado en el baño de arena, la reacción se deja 24 horas.

La reacción se monitorea haciendo cromatografía en capa fina utilizando como fase móvil una mezcla de Acetato de etilo: Metanol 9:1. Se lavó con agua alcalina (pH = 8~9) y se filtró. Se hace una recristalización con propanol (50 mL) hasta que ebullición, se vuelve a filtrar.

Para su purificación se disuelve con éter etílico, con agitación hasta disolver el compuesto, y se evapora ligera utilizando un papel parafilm, se obtiene un sólido con un peso de 3.924 g (96%).

ANEXO II

DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X PARA LOS COMPUESTOS

3 Y 6

DATOS DE ESPECTROSCOPIA DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DEL 1-(PARA-AMINO-FENIL)-BENCIMIDAZOL (3)

CELDA UNITARIA

a = 10.136(17) Å α = 90°
 b = 9.646(16) Å β = 104.75(2)°
 c = 11.696(19) Å γ = 90

Grupo espacial = P1 21 1

Formula molecular = C52H44N12

Peso molecular = 418.5

Número de moléculas en la celda unitaria = 2

Densidad calculada = 1.26 g/cm

MOLECULA 1

Cuadro AII.1 DISTANCIA DE ENLACES SELECTAS PARA EL 1-(PARA-AMINO-FENIL)-BENCIMIDAZOL (3)

ATOMOS	DISTANCIA (Å)	ATOMOS	DISTANCIA (Å)
N(1) - C(2)	1.366(3)	C(12) - C(13)	1.382(4)
N(1) - C(8)	1.376(3)	C(13) - C(14)	1.387(3)
N(1) - C(10)	1.432(3)	C(14) - C(15)	1.374(3)
N(3) - C(2)	1.295(3)	N(13) - H(13A)	0.86
N(3) - C(9)	1.388(3)	N(13) - H(13B)	0.86
N(13) - C(13)	1.387(3)	C(2) - H(2A)	0.93
C(4) - C(5)	1.364(3)	C(4) - H(4A)	0.93
C(4) - C(9)	1.391(3)	C(5) - H(5A)	0.93
C(5) - C(6)	1.391(4)	C(6) - H(6A)	0.93
C(6) - C(7)	1.372(3)	C(7) - H(7A)	0.93
C(7) - C(8)	1.388(3)	C(11) - H(11A)	0.93
C(8) - C(9)	1.395(3)	C(12) - H(12A)	0.93
C(10) - C(11)	1.383(3)	C(14) - H(14A)	0.93
C(10) - C(15)	1.370(3)	C(15) - H(15A)	0.93
C(11) - C(12)	1.375(3)		

Cuadro AII.2 Ángulos de enlaces del 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)

ÁTOMOS	ÁNGULOS	ÁTOMOS	ÁNGULOS
C(2) - N(1) - C(8)	105.66(17)	C(13) - N(13) - H(13A)	120
C(2) - N(1) - C(10)	126.77(17)	C(13) - N(13) - H(13B)	120
C(8) - N(1) - C(10)	127.48(17)	H(13A) - N(13) - H(13B)	120
C(2) - N(3) - C(9)	104.34(18)	N(1) - C(2) - H(2A)	123
N(1) - C(2) - N(3)	114.48(19)	N(3) - C(2) - H(2A)	123
C(5) - C(4) - C(9)	117.8(3)	C(5) - C(4) - H(4A)	121
C(4) - C(5) - C(6)	121.9(2)	C(9) - C(4) - H(4A)	121
C(5) - C(6) - C(7)	121.5(2)	C(4) - C(5) - H(5A)	119
C(6) - C(7) - C(8)	116.5(2)	C(6) - C(5) - H(5A)	119
N(1) - C(8) - C(7)	131.94(19)	C(5) - C(6) - H(6A)	119
N(1) - C(8) - C(9)	105.60(18)	C(7) - C(6) - H(6A)	119
C(7) - C(8) - C(9)	122.45(19)	C(6) - C(7) - H(7A)	122
N(3) - C(9) - C(4)	130.3(2)	C(8) - C(7) - H(7A)	122
N(3) - C(9) - C(8)	109.93(18)	C(10) - C(11) - H(11A)	120
C(4) - C(9) - C(8)	119.7(2)	C(12) - C(11) - H(11A)	120
N(1) - C(10) - C(11)	120.09(18)	C(11) - C(12) - H(12A)	119
N(1) - C(10) - C(15)	120.27(18)	C(13) - C(12) - H(12A)	119
C(11) - C(10) - C(15)	119.6(2)	C(13) - C(14) - H(14A)	119
C(10) - C(11) - C(12)	120.0(2)	C(15) - C(14) - H(14A)	119
C(11) - C(12) - C(13)	121.2(2)	C(10) - C(15) - H(15A)	120
N(13) - C(13) - C(12)	121.7(2)	C(14) - C(15) - H(15A)	120
N(13) - C(13) - C(14)	120.5(2)		
C(12) - C(13) - C(14)	117.8(2)		
C(13) - C(14) - C(15)	121.4(2)		
C(10) - C(15) - C(14)	120.0(2)		

Cuadro AII.3 Ángulos de torsión del 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)

ÁTOMOS	ÁNGULO DE TORSIÓN	ÁTOMOS	ÁNGULO DE TORSIÓN
C(8) N(1) C(2) N(3)	-0.5(3)	C(15) C(10) C(11) C(12)	0.7(3)
C(10) N(1) C(2) N(3)	-177.3(2)	N(1) C(10) C(15) C(14)	179.6(2)
C(2) N(1) C(8) C(7)	-178.9(3)	C(11) C(10) C(15) C(14)	0.1(3)
C(2) N(1) C(8) C(9)	0.5(2)	C(10) C(11) C(12) C(13)	-0.5(4)
C(10) N(1) C(8) C(7)	-2.2(4)	C(11) C(12) C(13) N(13)	177.1(2)
C(10) N(1) C(8) C(9)	177.21(19)	C(11) C(12) C(13) C(14)	-0.6(4)
C(2) N(1) C(10) C(11)	-131.3(3)	N(13) C(13) C(14) C(15)	-176.3(2)
C(2) N(1) C(10) C(15)	49.3(3)	C(12) C(13) C(14) C(15)	1.5(4)
C(8) N(1) C(10) C(11)	52.6(3)	C(13) C(14) C(15) C(10)	-1.3(3)
C(8) N(1) C(10) C(15)	-126.8(2)	C(8) N(1) C(2) H(2A)	179
C(9) N(3) C(2) N(1)	0.3(3)	C(10) N(1) C(2) H(2A)	3
C(2) N(3) C(9) C(4)	179.0(3)	C(9) N(3) C(2) H(2A)	-180
C(2) N(3) C(9) C(8)	0.0(3)	H(13A) N(13) C(13) C(12)	0
C(9) C(4) C(5) C(6)	1.2(4)	H(13A) N(13) C(13) C(14)	178
C(5) C(4) C(9) N(3)	-179.8(2)	H(13B) N(13) C(13) C(12)	-180
C(5) C(4) C(9) C(8)	-0.9(4)	H(13B) N(13) C(13) C(14)	-2
C(4) C(5) C(6) C(7)	-0.5(5)	C(9) C(4) C(5) H(5A)	-179
C(5) C(6) C(7) C(8)	-0.4(4)	H(4A) C(4) C(5) C(6)	-179
C(6) C(7) C(8) N(1)	179.9(2)	H(4A) C(4) C(5) H(5A)	1
C(6) C(7) C(8) C(9)	0.6(4)	H(4A) C(4) C(9) N(3)	0
N(1) C(8) C(9) N(3)	-0.3(2)	H(4A) C(4) C(9) C(8)	179
N(1) C(8) C(9) C(4)	-179.4(2)	C(4) C(5) C(6) H(6A)	179
C(7) C(8) C(9) N(3)	179.2(2)	H(5A) C(5) C(6) C(7)	180
C(7) C(8) C(9) C(4)	0.1(3)	H(5A) C(5) C(6) H(6A)	0
N(1) C(10) C(11) C(12)	-178.7(2)	C(5) C(6) C(7) H(7A)	180
H(6A) C(6) C(7) C(8)	180	H(11A) C(11) C(12) H(12A)	0
H(6A) C(6) C(7) H(7A)	0	H(12A) C(12) C(13) N(13)	-3
H(7A) C(7) C(8) N(1)	0	H(12A) C(12) C(13) C(14)	179
H(7A) C(7) C(8) C(9)	-179	N(13) C(13) C(14) H(14A)	4
N(1) C(10) C(11) H(11A)	1	C(12) C(13) C(14) H(14A)	-179
C(15) C(10) C(11) H(11A)	-179	C(13) C(14) C(15) H(15A)	179
N(1) C(10) C(15) H(15A)	0	H(14A) C(14) C(15) C(10)	179
C(11) C(10) C(15) H(15A)	-180	H(14A) C(14) C(15) H(15A)	-1
C(10) C(11) C(12) H(12A)	180	H(11A) C(11) C(12) H(12A)	0
H(11A) C(11) C(12) C(13)	180	H(12A) C(12) C(13) N(13)	-3

MOLECULA 2

Cuadro All.4 Distancia de enlaces selectas para el 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)

ÁTOMOS	DISTANCIA (Å)	ÁTOMOS	DISTANCIA (Å)
N(21)- C(22)	1.355(3)	C(31)- C(32)	1.378(3)
N(21) -C(28)	1.389(3)	C(32)- C(33)	1.397(3)
N(21)- C(30)	1.433(3)	C(33)- C(34)	1.388(3)
N(23)- C(22)	1.300(3)	C(34)- C(35)	1.367(3)
N(23)- C(29)	1.386(3)	N(33)- H(33A)	0.86
N(33)- C(33)	1.365(3)	N(33)- H(33B)	0.86
C(24)-C(25)	1.358(5)	C(22)- H(22A)	0.93
C(24)-C(29)	1.389(4)	C(24)- H(24A)	0.93
C(25)-C(26)	1.396(5)	C(25)- H(25A)	0.93
C(26)- C(27)	1.380(4)	C(26)- H(26A)	0.93
C(27)- C(28)	1.380(3)	C(27)- H(27A)	0.93
C(28)- C(29)	1.388(3)	C(31)- H(31A)	0.93
C(30)- C(31)	1.374(3)	C(32)- H(32A)	0.93
C(30)- C(35)	1.385(3)		

Cuadro All.5 Ángulos de enlaces del 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)

ÁTOMOS	ÁNGULOS	ÁTOMOS	ÁNGULOS
C(22)-N(21)- C(28)	105.83(17)	C(33)-C(34)- C(35)	121.38(19)
C(22)- N(21)- C(30)	126.19(17)	C(30)- C(35)- C(34)	120.42(18)
C(28)- N(21)- C(30)	127.86(16)	C(33) - N(33)- H(33A)	120
C(22)- N(23)-C(29)	104.4(2)	C(33)- N(33)-H(33A)	120
N(21)- C(22)- N(23)	114.4(2)	H(33A)- N(33)-H(33B)	120
C(25)- C(24)- C(29)	117.9(3)	N(21)- C(22)- H(22A)	123
C(24)- C(25)- C(26)	121.8(3)	N(23)- C(22)- H(22A)	123
C(25)-C(26)- C(27)	121.4(3)	C(25)- C(24)- H(24A)	12
C(26)- C(27)- C(28)	116.2(3)	C(29)- C(24)- H(24A)	121
N(21)- C(28)- C(27)	131.9(2)	C(24)- C(25)- H(25A)	119
N(21)- C(28)- C(29)	105.16(17)	C(26)- C(25)- H(25A)	119
C(27)- C(28)- C(29)	122.9(2)	C(25)- C(26)- H(26A)	119
N(23)-C(29)- C(24)	129.9(2)	C(27)- C(26)- H(26A)	119
N(23)- C(29)- C(28)	110.25(19)	C(26)- C(27)- H(27A)	122
C(24)-C(29)- C(28)	119.8(2)	C(28)- C(27)- H(27A)	122
N(21)-C(30)- C(31)	120.43(18)	C(30)- C(31)- H(31A)	120
N(21)- C(30)- C(35)	120.19(17)	C(32)- C(31)- H(31A)	120
C(31)- C(30)- C(35)	119.33(19)	C(31)- C(32)-H(32A)	119
C(30)- C(31)- C(32)	120.25(19)	C(33)- C(32)- H(32A)	119
C(31)- C(32)- C(33)	121.07(18)	C(33)- C(34)- H(34A)	119
N(33)- C(33)- C(32)	121.12(18)	C(35)- C(34)- H(34A)	119
N(33)- C(33)- C(34)	121.31(19)	C(30)- C(35)- H(35A)	120
C(32)- C(33)- C(34)	117.54(19)	C(34)- C(35)- H(35A)	120

Cuadro AII.6 Ángulos de torsión del 1-(para-amino-fenil)-bencimidazol (3)

ATOMOS	ANGULOS DE TORSIÓN	ATOMOS	ANGULOS DE TORSIÓN
C(28) N(21) C(22) N(23)	0.4(3)	C(35) C(30) C(31) C(32)	0.4(3)
C(30) N(21) C(22) N(23)	176.8(2)	N(21) C(30) C(35) C(34)	177.85(18)
C(22) N(21) C(28) C(27)	-178.5(3)	C(31) C(30) C(35) C(34)	0.1(3)
C(22) N(21) C(28) C(29)	0.0(2)	C(30) C(31) C(32) C(33)	-0.8(3)
C(30) N(21) C(28) C(27)	5.2(4)	C(31) C(32) C(33) N(33)	-177.3(2)
C(30) N(21) C(28) C(29)	-176.32(18)	C(31) C(32) C(33) C(34)	0.6(3)
C(22) N(21) C(30) C(31)	55.2(3)	N(33) C(33) C(34) C(35)	177.9(2)
C(22) N(21) C(30) C(35)	-122.4(2)	C(32) C(33) C(34) C(35)	-0.1(3)
C(28) N(21) C(30) C(31)	-129.1(2)	C(33) C(34) C(35) C(30)	-0.3(3)
C(28) N(21) C(30) C(35)	53.2(3)	C(28) N(21) C(22) H(22A)	-180
C(29) N(23) C(22) N(21)	-0.6(3)	C(30) N(21) C(22) H(22A)	-3
C(22) N(23) C(29) C(24)	179.7(3)	C(29) N(23) C(22) H(22A)	179
C(22) N(23) C(29) C(28)	0.6(3)	H(33A) N(33) C(33) C(32)	178
C(29) C(24) C(25) C(26)	0.7(5)	H(33A) N(33) C(33) C(34)	0
C(25) C(24) C(29) N(23)	-179.0(3)	H(33B) N(33) C(33) C(32)	-2
C(25) C(24) C(29) C(28)	0.0(4)	H(33B) N(33) C(33) C(34)	180
C(24) C(25) C(26) C(27)	-0.6(5)	C(29) C(24) C(25) H(25A)	-179
C(25) C(26) C(27) C(28)	-0.3(5)	H(24A) C(24) C(25) C(26)	-179
C(26) C(27) C(28) N(21)	179.3(3)	H(24A) C(24) C(25) H(25A)	1
C(26) C(27) C(28) C(29)	1.1(4)	H(24A) C(24) C(29) N(23)	1
N(21) C(28) C(29) N(23)	-0.4(2)	H(24A) C(24) C(29) C(28)	180
N(21) C(28) C(29) C(24)	-179.6(2)	C(24) C(25) C(26) H(26A)	179
C(27) C(28) C(29) N(23)	178.3(2)	H(25A) C(25) C(26) C(27)	179
C(27) C(28) C(29) C(24)	-0.9(3)	H(25A) C(25) C(26) H(26A)	-1
N(21) C(30) C(31) C(32)	-177.31(18)		

DATOS DE ESPECTROSCOPIA DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DEL 1-(PARA-BROMO-FENIL)-BENCIMIDAZOL (6)

CELDA UNITARIA

a = 6.37(13) Å α = 90°
 b = 10.64(21) Å β = 94.4(30)°
 c = 16.97(34) Å γ = 90°

Grupo especial= P1 21/ c1

Formula molecular= C₅₂H₃₆N₈Br₄

Peso molecular = 364.2

Número de moléculas en la celda unitaria= 1

Densidad calculada= 1.58 g/cm

Cuadro All.7 Distancia de enlaces selectas para el 1-(para-bromo-fenil)-bencimidazol (6)

ÁTOMOS	DISTANCIA (Å)	ÁTOMOS	DISTANCIA (Å)
Br(1) - C(13)	1.893(3)	C(11) - C(12)	1.374(5)
N(1) - C(2)	1.363(4)	C(12) - C(13)	1.374(5)
N(1) - C(8)	1.395(4)	C(13) - C(14)	1.373(5)
N(1) - C(10)	1.424(4)	C(14) - C(15)	1.371(5)
N(3) - C(2)	1.294(4)	C(2) - H(2)	0.93
N(3) - C(9)	1.380(4)	C(4) - H(4)	0.93
C(4) - C(5)	1.353(5)	C(5) - H(5)	0.93
C(4) - C(9)	1.391(5)	C(6) - H(6)	0.93
C(5) - C(6)	1.389(5)	C(7) - H(7)	0.93
C(6) - C(7)	1.383(5)	C(11) - H(11)	0.93
C(7) - C(8)	1.369(4)	C(12) - H(12)	0.93
C(8) - C(9)	1.402(4)	C(14) - H(14)	0.93
C(10) - C(11)	1.378(4)	C(15) - H(15)	0.93
C(10) - C(15)	1.378(4)		

Cuadro All.8 Ángulo de enlace del 1-(para-bromo-fenil)-bencimidazol (6).

ÁTOMOS	ÁNGULOS	ÁTOMOS	ÁNGULOS
C(2)-N(1)-C(8)	106(2)	N(1)-C(2)-H(2)	123
C(2)-N(3)-C(9)	104.6(3)	C(9)-C(4)-H(4)	121
C(4)-C(5)-C(6)	121.8(3)	C(5)-C(6)-H(6)	119
N(1)-C(8)-C(7)	132.6(3)	C(8)-C(7)-H(7)	122
N(1)-C(9)-C(4)	130.5(3)	C(11)-C(12)-H(12)	121
N(1)-C(10)-C(11)	120(3)	C(15)-C(14)-H(14)	120
C(10)-C(11)-C(12)	119.9(3)	N(3)-C(2)-H(2)	123
Br(1)-C(13)-C(14)	119.8(3)	C(4)-C(5)-H(5)	119
C(10)-C(15)-C(14)	119.7(3)	C(7)-C(6)-H(6)	119
C(2)-N(1)-C(10)	126.1(2)	C(10)-C(11)-H(11)	120
N(1)-C(2)-N(3)	114.5(3)	C(13)-C(12)-H(12)	120
C(5)-C(6)-C(7)	121.3(3)	C(10)-C(15)-H(15)	120
N(1)-C(8)-C(9)	104.3(2)	C(15)-C(4)-H(4)	121
N(3)-C(9)-C(8)	110.7(3)	C(6)-C(5)-H(5)	119
N(1)-C(10)-C(15)	119.5(2)	C(6)-C(7)-H(7)	122
C(11)-C(12)-C(13)	119(3)	C(12)-C(11)-H(11)	120
C(12)-C(13)-C(14)	121.5(3)	C(13)-C(14)-H(14)	120
C(8)-N(1)-C(10)	127.9(2)	C(14)-C(15)-H(15)	120
C(5)-C(4)-C(9)	118.6(3)		
C(6)-C(7)-C(8)	116.5(3)		
C(7)-C(8)-C(9)	123(3)		
C(4)-C(9)-C(8)	118.8(3)		
C(11)-C(10)-C(15)	120.6(3)		
Br(1)-C(13)-C(12)	118.7(2)		
C(13)-C(14)-C(15)	119.3(3)		

Cuadro All.9 Ángulos de torsión del 1-(para-bromo-fenil)-bencimidazol (6).

Átomos	Ángulos de torsión	Átomos	Ángulos de torsión
N(3)-C(2)-N(1)-C(8)	0.2(4)	Br(1)-C(13)-C(14)-H(14)	-1
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.7(5)	H(14)-C(14)-C(15)-C(10)	-179
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	1.4(5)	C(10)-C(11)-C(12)-H(12)	-180
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.0(5)	H(12)-C(12)-C(13)-Br(1)	0
C(9)-C(8)-N(1)-C(2)	0.2(3)	C(12)-C(13)-C(14)-H(14)	180
N(1)-C(8)-C(9)-C(7)	178.3(3)	H(14)-C(14)-C(15)-H(15)	1
C(4)-C(9)-N(3)-C(2)	-178.0(3)	H(2)-C(2)-N(1)-C(8)	-2
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	-0.7(5)	C(9)-C(4)-C(5)-H(5)	179
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.1(5)	H(4)-C(4)-C(9)-N(3)	-2
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	0.8(5)	H(5)-C(5)-C(6)-C(7)	-179
H(2)-C(2)-N(1)-C(8)	-180	H(6)-C(6)-C(7)-C(8)	179
C(9)-C(4)-C(5)-H(5)	179	H(7)-C(7)-C(8)-C(9)	179
H(4)-C(4)-C(9)-N(3)	-2	N(1)-C(10)-C(15)-H(15)	-1
H(5)-C(5)-C(6)-C(7)	-179	H(11)-C(11)-C(12)-C(13)	-180
H(6)-C(6)-C(7)-C(8)	179	H(12)-C(12)-C(13)-C(14)	180
H(7)-C(7)-C(8)-C(9)	179	C(13)-C(14)-C(15)-H(15)	-179
N(4)-C(2)-N(1)-C(10)	177.7(3)	H(2)-C(2)-N(1)-C(10)	-2
C(5)-C(4)-C(9)-N(3)	177.7(3)	H(4)-C(4)-C(5)-H(5)	-1
C(5)-C(4)-C(9)-N(3)	177.7(3)	C(4)-C(5)-C(6)-H(6)	-179
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.6(5)	C(5)-C(6)-C(7)-H(7)	179
C(7)-C(8)-N(1)-C(2)	176.3(3)	H(7)-C(7)-C(8)-N(1)	4
C(9)-C(8)-N(1)-C(10)	-177.2(3)	C(15)-C(10)-C(11)-H(11)	-180
C(7)-C(8)-C(9)-N(3)	-177.1(3)	H(12)-C(12)-C(13)-Br(1)	0
C(8)-C(9)-N(3)-C(2)	0.6(4)	C(12)-C(13)-C(14)-H(14)	180
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)		H(4)-C(14)-C(15)-H(15)	1
C(15)-C(10)-N(1)-C(2)	-47.1(4)	C(4)-C(5)-C(6)-H(7)	-179
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.1(5)	C(5)-C(6)-C(7)-H(7)	179
Br(1)-C(13)-C(14)-C(15)	179.2(2)	H(7)-C(7)-C(8)-H(1)	4
H(2)-C(2)-N(1)-C(10)	-2	C(15)-C(10)-C(11)-H(11)	-180
H(4)-C(4)-C(5)-C(6)	179	N(1)-C(10)-C(15)-H(15)	-1
H(4)-C(4)-C(9)-C(8)	179	H(11)-C(11)-C(12)-C(13)	-180
H(4)-C(5)-C(6)-H(6)	2	H(12)-C(12)-C(13)-C(14)	180
H(6)-C(6)-C(7)-H(7)	-1	C(13)-C(14)-C(15)-H(15)	-179
N(1)-C(10)-C(11)-H(11)	0	C(11)-C(10)-C(15)-H(15)	179
H(2)-C(2)-N(3)-C(9)	179	H(11)-C(11)-C(12)-H(12)	0
H(4)-C(4)-C(5)-H(5)	-1		