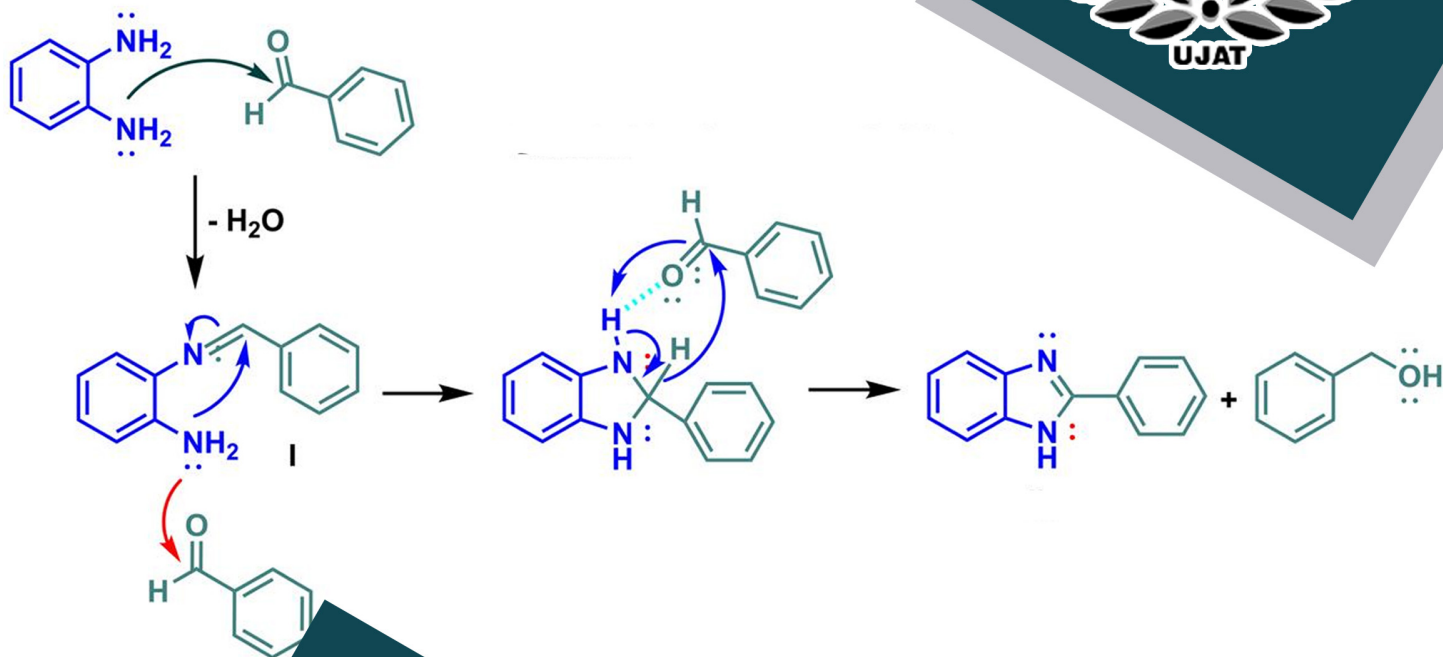




UJAT

UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

“ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE”



JOBS π α_x

DACB • UJAT

Journal of Basic Sciences

Volúmen 12
Número 33
enero-abril 2026

ISSN:2448-4997
<https://revistajobs.ujat.mx>

OPEN  ACCESS





En este número del Journal of Basic Sciences, se reúne un conjunto de resultados de investigaciones que, abarcando diversas áreas del conocimiento, presentan un punto de convergencia dado por la búsqueda de soluciones a diversos desafíos de nuestra realidad actual.

De esta forma, en el estudio sobre la gamificación sobre la enseñanza de las matemáticas, se presenta un acercamiento hacia la inclusión educativa, ya que se demuestra que mediante el uso adecuado de herramientas lúdicas y digitales es posible reducir la ansiedad y potenciar la autonomía en estudiantes con necesidades educativas especiales; señalando que la transformación de las aulas, hacia sitios en donde se fomente la participación activa de los estudiantes, se facilita enormemente mediante la aplicación adecuada de este tipo de estrategias.

En otro orden de ideas, la segunda contribución presenta una metodología basada en el principio de la química verde para la síntesis de benzimidazoles; empleando ultrasonido y aplicando un proceso que elimina el uso de disolventes nocivos, se llega a optimizar el tiempo de reacción, logrando buenos rendimientos. Siguiendo esta tendencia de optimización de procesos y aprovechamiento integral de recursos, en el tercer artículo se analiza el potencial de transformación microbiana del bagazo de malta de cebada; mediante la modificación planteada, se mejora la composición de este subproducto de la industria cervecera, lo que permite su aplicación hacia el desarrollo de alimentos funcionales.

La gestión adecuada del entorno es el tema central de dos contribuciones incluidas en este número. Por un lado, se presenta el uso exitoso de *Sagittaria lancifolia* para efectuar procesos de remediación de aguas residuales agrícolas en Tabasco. Por otro lado, se rescata la dimensión social a través de un estudio cualitativo de memoria ambiental, mediante la recuperación de narrativas locales sobre la erupción del volcán El Chichonal del año 1982, se destaca cómo los habitantes de la comunidad Aquiles Serdán dan significado a los cambios en su paisaje fluvial y agrícola, mostrando un registro de resiliencia que va más allá de los datos geológicos.

Por último, en dos artículos se abordan aspectos relativos a la salud pública y el impacto de contextos críticos. Así, se presenta un análisis sobre la prevalencia de anemia en estudiantes de nuevo ingreso en la UJAT, subrayando la necesidad de mantener una vigilancia epidemiológica constante que coadyuve a asegurar el desarrollo integral de los miembros de la comunidad universitaria. Por último, se incluye un estudio sobre los hábitos de sueño durante el periodo de aislamiento provocado por la pandemia de COVID-19, donde se advierten alteraciones psicológicas persistentes derivadas del confinamiento.

En síntesis, el conjunto de contribuciones que integra este número, ofrece un panorama en donde se muestra cómo la ciencia no solo busca la explicación de fenómenos aislados, sino que la aplicación del conocimiento científico lleva a la articulación de respuestas ante diversas problemáticas, en una búsqueda de una sociedad más sustentable y en equilibrio con su entorno.

DIRECTORIO INSTITUCIONAL

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

Lic. Guillermo Narváez Osorio.
Rector

Dr. Luis Manuel Hernández Govea.
Secretario de Servicios Académicos

Dr. Wilfrido Miguel Contreras Sánchez.
Secretario de Investigación, Posgrado y Vinculación

Dr. Pablo Marín Olán. Director de Difusión,
Divulgación Científica y Tecnológica

Directorio Divisional División Académica de Ciencias Básicas

Dra. Hermicenda Pérez Vidal.
Directora

Dr. Luis Manuel Martínez González.
Coordinador de Investigación

M.C. Abel Cortazar May.
Coordinador de Docencia

L.Q. Esmeralda León Ramos.
Coordinador de Difusión Cultural y Extensión

CONSEJO EDITORIAL

- **Dr. Carlos Ernesto Lobato García.** Editor en Jefe. DACB, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, <https://orcid.org/0000-0003-3734-7780>
- **Dr. Adib Abiu Silahua Pavón.** Gestor Editorial. DACB, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, <https://orcid.org/0000-0001-5344-1430>

COMITÉ EDITORIAL

- **Mtra. Claudia Gisela Vázquez Cruz.** Editora Asociada. Actuaría. DACB, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, <https://orcid.org/0009-0002-1791-5621>
- **Mtra. María Hortensia Almaguer Cantú.** Editora Asociada. Ciencias de la Computación. DACB, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, <https://orcid.org/0009-0007-7839-9014>
- **Dr. José Arnold González Garrido.** Editor Asociado. Ciencias Farmacéuticas. DACB, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. <https://orcid.org/0000-0003-1135-4050>
- **Dr. José Luis Benítez Benítez.** Editor Asociado. Física. DACB, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. <https://orcid.org/0009-0000-0561-5029>
- **Mtro. Guillermo Chávez Hernández.** Editor Asociado. Geofísica. DACB, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, <https://orcid.org/0000-0002-3555-9678>
- **Dra. Addy Margarita Bolívar Cimé.** Editora Asociada. Matemáticas. DACB, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, <https://orcid.org/0000-0002-7342-0888>
- **Dra. Nancy Romero Ceronio.** Editora Asociada. Química. DACB, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, <https://orcid.org/0000-0001-8169-3811>

JOURNAL OF BASIC SCIENCES, Vol. 12, Núm. 33, abril de 2026, es una publicación continua cuatrimestral, editada por la División Académica de Ciencias Básicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Av. Universidad S/N, Zona de la Cultura, Col. Magisterial, C.P. 86040, Villahermosa Tabasco, México. Tel. (+52) (933) 358 1500 Ext. 5040. <https://revistajobs.ujat.mx>. Editor Responsable de la Revista: Carlos Ernesto Lobato García. Reserva de derechos al uso exclusivo 04-2015-052110084000-203, ISSN: 2448-4997, ambos otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Av. Universidad S/N, Zona de la Cultura, Col. Magisterial, Centro, Tabasco. C.P. 86040. Fecha de última actualización, 30 de enero de 2025.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación y de esta Casa Editora.

Las publicaciones respaldadas con el sello editorial de la UJAT no podrán utilizarse para entrenar modelos de IA generativa, a menos de que haya una declaración expresa, tanto de la Universidad como de los autores y/o herederos.

CONTENIDO

	Pág.
Effectiveness of gamification in teaching mathematics to students with special educational needs	1-14
Síntesis de derivados de benzimidazoles (2-aryl-1H-benzo[d]imidazoles) promovida por energía ultrasónica, en ausencia de solventes y catalizadores	15-26
Modificación secuencial del bagazo de cebada mediante ultrasonido e hidrólisis enzimática	27-41
<i>Sagittaria lancifolia</i> en la remoción de DQO y nutrientes de efluentes agrícolas con humedales artificiales de flujo subsuperficial	42-58
Percepciones comunitarias sobre caída de ceniza del volcán El Chichonal en el paisaje fluvial de Aquiles Serdán, Tabasco	59-72
Prevalencia de anemia de universitarios de la unidad Chontalpa-UJAT	73-82
Hábitos de Sueño en Aislamiento Social por la Pandemia de COVID-19	83-91

Síntesis de derivados de benzimidazoles (2-aryl-1H-benzo[d]imidazoles) promovida por energía ultrasónica, en ausencia de solventes y catalizadores

Synthesis of benzimidazole derivatives (2-aryl-1H-benzo[d]imidazoles) using ultrasonic energy, in the absence of solvents and catalysts

Alvarado-Méndez I.¹, Gómez-Egurrola R.¹, Alvarado-Sánchez C.^{1*}

¹Laboratorio de Química Orgánica. Centro de Investigación en Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco, División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Carretera Cunduacán–Jalpa Km 1, Col. La Esmeralda, Cunduacán Tabasco C.P. 86690.

*cuauhtemoc.alvarado@ujat.mx

Resumen

En este artículo se presenta una nueva metodología para la síntesis de derivados de benzimidazol en el marco de la química verde. La metodología es promovida por ultrasonido, en ausencia de solventes y catalizadores y procede en un tiempo de 2 horas. Bajo las condiciones optimizadas, los benzimidazoles se obtuvieron con rendimientos del 20-83%. Esta metodología promete ser eficiente para la obtención de benzimidazoles con gran potencial farmacológico, por lo que el estudio acerca de su posible alcance sintético es promisorio.

Palabras claves: Ultrasonido, benzimidazoles, química verde, síntesis.

Abstract

This paper presents a new methodology for the synthesis of benzimidazole derivatives in the framework of green chemistry. The methodology is promoted by ultrasound, in the absence of solvents and catalysts and proceeds in a time of 2 hours. Under the optimized conditions, benzimidazoles were obtained with yields of 20-83%. This methodology promises to be efficient for obtaining benzimidazoles with great pharmacological potential, so the study of their possible synthetic scope is promising.

Keywords: Ultrasound, benzimidazoles, green chemistry, synthesis.

Recibido: 18-septiembre-2025, Aceptado: 19-febrero-2026, Publicado: 30-abril-2026

1. Introducción

Los benzimidazoles son compuestos heterocíclicos aromáticos y nitrogenados, su estructura está compuesta por la fusión de anillo de benceno y un anillo de imidazol, geoméricamente plana, (Figura 1). Por un lado, el anillo de benceno confiere propiedad aromática al sistema, mientras que el anillo de imidazol introduce dos átomos de nitrógeno tanto en la posición 1 como 3, estos puntos le confieren versatilidad química a este tipo de compuestos al permitir que se les realicen modificaciones estructurales. Estas modificaciones pueden llevarse a cabo por medio de la introducción de grupos funcionales ya sea en el anillo de benceno, en el anillo imidazol o bien, en los átomos de nitrógeno del imidazol, de modo que se pueden alterar sus propiedades químicas y físicas.

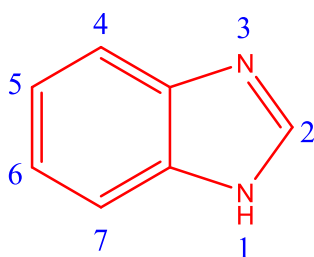
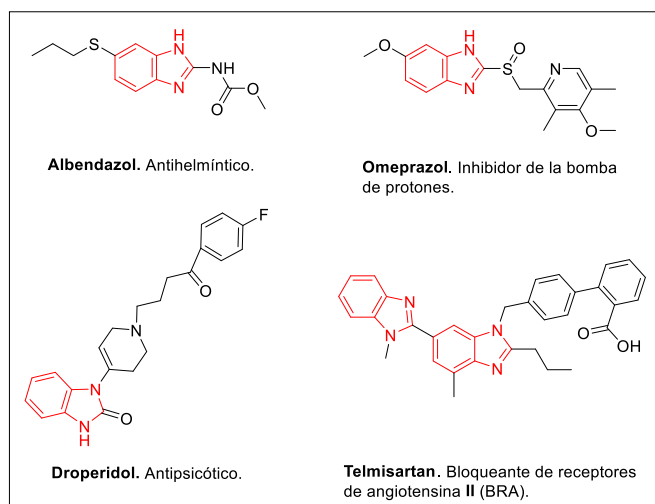


Figura 1. Estructura general de los benzimidazoles.

Este tipo de estructuras moleculares, con el tiempo han adquirido mayor relevancia en la investigación farmacéutica gracias a su flexibilidad en cuanto a la gama de aplicaciones terapéuticas que pueden llegar a poseer. Incluso, estudios donde se evalúa la relación estructura-actividad (SAR) demostraron que los benzimidazoles poseen una extensa diversidad de actividades terapéuticas, dentro de las cuales destacan propiedades antimicrobianas[1-3], antiinflamatorias[3], antifúngicas[2-3], [4], antineoplásicas[3], [5], [6], antihipertensivas[3], [7], antioxidantes[3], [8], analgésicas[3], antivirales[3], [9], antiulcerosas[3] y anti diabéticas[3]. Actualmente, el impacto de estas propiedades farmacológicas se ve reflejado en la existencia de derivados de benzimidazoles complejos que son utilizados como fármacos[10-13], (Esquema 1).



Esquema 1. Fármacos con estructuras basadas en benzimidazoles [10-13].

A lo largo de las últimas dos décadas, se han ido desarrollando diversas estrategias para sintetizar compuestos derivados de benzimidazoles. Sin embargo, los métodos tradicionales han presentado inconvenientes relacionados con el impacto ambiental [1,2,5,7,14], motivo por el cual se ha promovido la implementación de métodos más sostenibles y que vayan acorde con los principios de la química verde[15-16]. En este sentido, el surgimiento de la síntesis asistida por ultrasonido ha representado una alternativa innovadora y eficiente, debido a que este método sintético disminuye notablemente el tiempo de reacción, minimiza la cantidad reactivos y solventes a utilizar y ofrece altos rendimientos, [17-20].

De igual manera, es importante señalar que frecuentemente los benzimidazoles son utilizados como intermediarios estratégicos para la síntesis de compuestos aún más complejos con importantes actividades biológicas, lo cual ha impulsado su investigación y desarrollo. Ante este escenario, en el presente artículo se detalla una metodología optimizada, verde, en ausencia de solventes y utilizando ultrasonido como

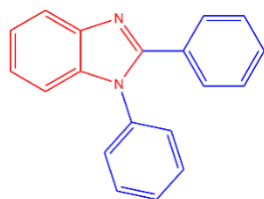
energía de activación, para obtener derivados de benzimidazoles, donde se destaca la sostenibilidad del proceso.

2. Metodología experimental

2.1 Métodos generales

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en tubos de ensayo bajo irradiación ultrasónica continua durante un período de 2 horas en un baño de ultrasonido Cole Park modelo 8891. El progreso de las reacciones fue monitoreado por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando placas de 20X20 cm X2 mm de espesor de la compañía Merck con indicador fluorescente. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se obtuvieron en un espectrómetro de resonancia Bruker Ascend™ de 500 MHz (RMN ¹H) y 125 MHz (RMN ¹³C). Las materias primas utilizadas son de la compañía Aldrich. Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo Stuart modelo SMP10.

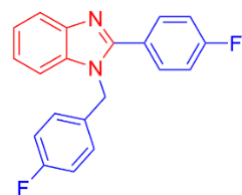
2.2 1,2-difenil-1H-benzo[d]imidazol (2Aa)



El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano-Acetato 80:20). El producto deseado se obtuvo como un sólido de color blanco (97%), punto de fusión 78-82°C (literatura: 107 °C [21]). **RMN ¹H** (DMSO-d₆) δ 7.87 (d, 1H, *J*=7.9), 7.69 (d, 2H, *J*=7.65), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 4H) 7.25-7.18 (m, 2H), 7.11 (d, 2H, *J*=8.6). **RMN ¹³C** (DMSO-d₆) δ 154.34, 143.35, 136.57, 136.23, 130.25, 130.06, 129.43, 129.21, 128.90, 127.93, 126.13, 123.19, 122.83,

120.16, 110.68.

2.3 1-(4-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol (2Ab)

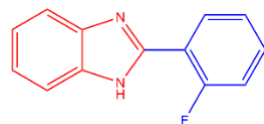


El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano-Acetato 80:20). El producto deseado se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (20%), punto de fusión 78-82°C (literatura: 74–76 °C [22]). **RMN ¹H** (DMSO-d₆) δ 7.68 (dd, 2H, *J*= 8.40, 5.95), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.29 (t, 2H, *J*= 8.92), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.02 (t, 2H, *J*= 8.85), 6.94 (dd, 2H, *J*= 8.62), 5.48 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 163.00 (d, *J*= 195), 161.00 (d, *J*= 191.38), 152.20, 142.45,

135.67, 132.93, 132.90, 131.36, 131.29, 128.18, 128.12, 126.50, 126.48, 122.74, 122.25, 119.19, 115.78 (d, *J*= 21.66), 115.62 (d, *J*= 21.21), 110.69, 46.65.

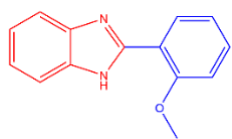
2.4 Síntesis de 2-(2-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol (1Ac)



El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano-Acetato 88:12). El producto deseado se obtuvo como un sólido de color blanco (24%), punto de fusión 217-225°C (literatura: 272-274°C [23]). **RMN ¹H** (DMSO-d₆) δ 8.12 (td, 1H, *J*= 7.77, 2.01), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H,

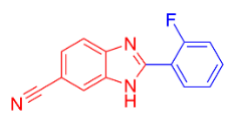
J= 11.82, 8.02), 7.39 (t, 1H, *J*= 7.6), 7.23 (d, 1H, *J*= 6.1), 7.22 (d, 1H, *J*= 6.1). **RMN ¹³C** (DMSO-d₆) δ 159.31 (d, *J*= 248.72), 146.30, 131.82, 131.75, 130.13, 130.11, 125.02, 125.00, 122.24, 117.99, 117.90, 116.43 (d, *J*= 21.21).

2.5 Síntesis de 2-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol (1Ad)



El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano-Acetato 69:31). El producto deseado se obtuvo como un sólido de color blanco (83%), punto de fusión 160-166°C (literatura: 156–158°C [24]). **RMN ¹H** (DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, *J* = 7.8), 7.82 (d, 1H, *J* = 7.95), 7.48 (d, 1H, *J* = 7.15), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.85), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.14 (t, 1H, *J* = 7.57), 7.05 (d, 1H, *J* = 8.4), 4.07 (s, 3H). **RMN ¹³C** (DMSO-d₆) δ 156.65, 149.76, 142.82, 133.47, 131.07, 130.03, 122.60, 122.17, 121.59, 119.16, 117.74, 111.33, 110.67, 55.9.

2.6 Síntesis de 2-(2-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (1Be)



El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano-Acetato 70:30). El producto deseado se obtuvo como un sólido de color naranja pálido (78%), punto de fusión 120-125°C. **RMN ¹H** (DMSO-d₆) δ 7.92 (t, 1H, *J* = 7.62), 7.82 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, *J* = 4.10), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 2H). **RMN ¹³C** (DMSO-d₆) δ 160.77, 158.77, 149.84, 145.51, 132.87 (d, *J* = 8.57), 130.53 (d, *J* = 2.71), 125.87, 125.30 (d, *J* = 3.15), 120.11, 117.20 (d, *J* = 11.28), 116.69 (d, *J* = 21.21), 104.37.

3. Resultados y Discusión

La síntesis de benzimidazoles a partir de *o*-fenilendiaminas y aldehídos, utilizando energía ultrasónica, ha sido reportada por distintos autores (Esquema 2) [17-20] Dentro de estos métodos, Santosh Rangnath Deshmukh et al., reportaron un método que implica el uso de ácido pirúvico como catalizador y agua como solvente, obteniendo 12 derivados en 80-91% [17]. Por otro lado, Sandeep Pardeshi et al., utilizaron el sulfato de níquel y amonio como catalizador homogéneo, en medio acuoso, con tiempos estimados de reacción de 120 minutos, obteniendo una serie de 31 benzimidazoles en rendimientos de 80-91% [18]. M. Bharathi et al., reportaron una metodología en etanol/metanol, con tiempos cortos de reacción (90 minutos), y utilizando catalizadores heterogéneos recuperables; los benzimidazoles obtenidos se obtuvieron en rendimientos de 43-95%.[19]. Finalmente, durante el desarrollo de su metodología, Drashti Shah et al., concluyeron que el etanol fue el mejor solvente, y que la estequiometría juega un papel importante en los resultados; el tiempo de reacción fue de tan solo 30 minutos y obtuvieron una serie de 15 derivados en rendimientos de 92-95% [20]. Como puede observarse, las metodologías reportadas proceden en condiciones no ecológicas con catalizadores especiales, utilizando solventes volátiles y en condiciones de alto gasto de energía. En nuestro estudio, la metodología estandarizada, (Tabla 1), no implica el uso de solventes ni de catalizadores, de modo que se previene la generación de residuos durante el proceso, y ya que el ultrasonido provee energía mecánica localizada (cavitación) [24] se reduce el consumo energético global, siendo en general una metodología más segura, y que respeta los principios de la química verde, [15-16].

Referencia		Rendimiento
[17]		80-91%
[18]		80-91%
[19]		43-95%
[20]		92-95%

Esquema 2. Métodos de síntesis de benzimidazoles por sonicación[17-20].

A continuación, se describe el desarrollo de la metodología. Durante la optimización del proceso se utilizaron *o*-fenilendiamina **1A** y benzaldehído **1a** como materias primas. En experimentos preliminares, utilizando una relación *o*-fenilendiamina: 1 / benzaldehído: 2, se encontró que la reacción procedía en ausencia de solventes y catalizadores, por lo que solamente se describirán las pruebas del ajuste de tiempo y los equivalentes de benzaldehído necesarios para el desarrollo adecuado de la reacción (Tabla 1). En las primeras pruebas, durante el monitoreo por CCF, se observó la presencia de dos productos distintos, los cuales fueron purificados y su estructura verificada por medio de RMN ¹H y RMN ¹³C. El primero de ellos resultó ser el compuesto monosustituido 2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol **1Aa** mientras que el segundo fue el disustituido o *N*-sustituido 1-benzil-2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol **2Aa** (Figura 2).

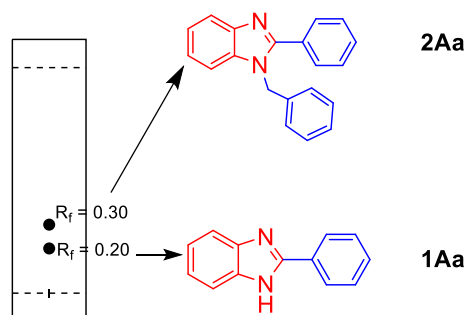


Figura 2. CCF de los derivados **1Aa** y **2Aa**.

Como inicialmente se realizó la reacción con 2 equivalentes de aldehído **1a**, se hicieron pruebas para tratar de encontrar la cantidad mínima necesaria del mismo y así evitar su desperdicio y la formación del producto de disustitución **2Aa**. Cuando se probó con 1.2 eq. de aldehído **1a** (Tabla 1, entrada 1), se encontró que la reacción no concluía, pues se podían observar las 2 materias primas **1A** y **1a**, aún después de aumentar el tiempo de reacción a 4 h (Tabla 1, entrada 3). El mismo resultado se observó cuando la cantidad de aldehído **1a** se elevó a 1.5 eq. (Tabla 1, entrada 2) y tampoco mejoró con el aumento del tiempo de reacción a 4 h (Tabla 1, entrada 4). El consumo total de las materias primas solo se observó cuando se utilizaron 2 eq., de

aldehído en la reacción y no fue necesario extender el tiempo de reacción más allá de 2 horas, estableciéndose estas condiciones de reacción como las óptimas. Bajo estas condiciones, se obtuvo el compuesto disustituido **2Aa** con 97% de rendimiento (Tabla 2, entrada 1).

Tabla 1. Estandarización de las condiciones de reacción

No.	1A (eq)	1a (eq)	Tiempo (h)	Observación (CCF)
1	1	1.2	2	Presencia parcial 1A y 1a .
2	1	1.5	2	
3	1	1.2	4	
4	1	1.5	4	
5	1	2	2	Consumo total de 1A y 1a .

Nota: La reacción se realizó a escala de 1 mmol de diamina, en ausencia de solventes y catalizadores. Se utilizó ultrasonido como energía de activación, a temperatura ambiente.

Ha sido reportado que factores como el uso de solventes, bases inorgánicas, catalizadores, así como las modificaciones en la temperatura de reacción y los equivalentes de materias primas, favorecen la obtención de uno de los dos productos **1Aa** o **2Aa**.^[25] En la metodología aquí descrita, se utiliza un exceso de aldehído **1a** (2 eq), factor que permite a ambos nitrógenos de la diamina **1A** reaccionar durante el proceso de síntesis; así mismo, la ausencia de catalizador y solvente, disminuyen el control sobre la selectividad, permitiendo que se produzcan ambos derivados, aunque, favoreciéndose de manera clara la producción del compuesto disustituido **2Aa**.

Una vez establecidas las condiciones de reacción adecuadas, se procedió a preparar otros 4 derivados. De acuerdo con los resultados de la optimización de la reacción, se esperaba obtener únicamente los compuestos disustituidos, pero esto solo se observó cuando se utilizó 4-fluorobenzaldehído (Tabla 2, entrada 2), que posee un sustituyente electroattractor en la posición *para*, obteniéndose el benzimidazol **2Ab** con bajo rendimiento (20%), el cual no mejoró con el aumento del tiempo de reacción a 4 h. Posteriormente, se hizo reaccionar la diamina **1A** con el 2-fluorobenzaldehído **1c** (Tabla 2, entrada 3), invirtiéndose la selectividad, pues se obtuvo solamente el benzimidazol monosustituido **1Ac** con rendimiento de 24%. Por otro lado, cuando la diamina **1A** se hizo reaccionar con un aldehído rico en electrones, el 2-metoxibenzaldehído **1d** (Tabla 2, entrada 4), se obtuvo únicamente el benzimidazol monosustituido **1Ad** con 83% de rendimiento. Finalmente, cuando la 4-ciano-*o*-fenilendiamina **1B**, se hizo reaccionar con el 3-fluorobenzaldehído **1e** (Tabla 2, entrada 5), se obtuvo el benzimidazol monosustituido **1Be** con rendimiento de 78%.

Tabla 2. Benzimidazoles obtenidos

Entrada	R ¹	R ²	Rendimiento (%)	
1	1A H	1a H	1Aa	2Aa (97)
2		1b 4-F	1Ab	2Ab (20)
3		1c 2-F	1Ac (24)	2Ac
4		1d 2-OCH ₃	1Ad (83)	2Ad
5	1B C≡N	1e 3F	1Be (78)	2Be

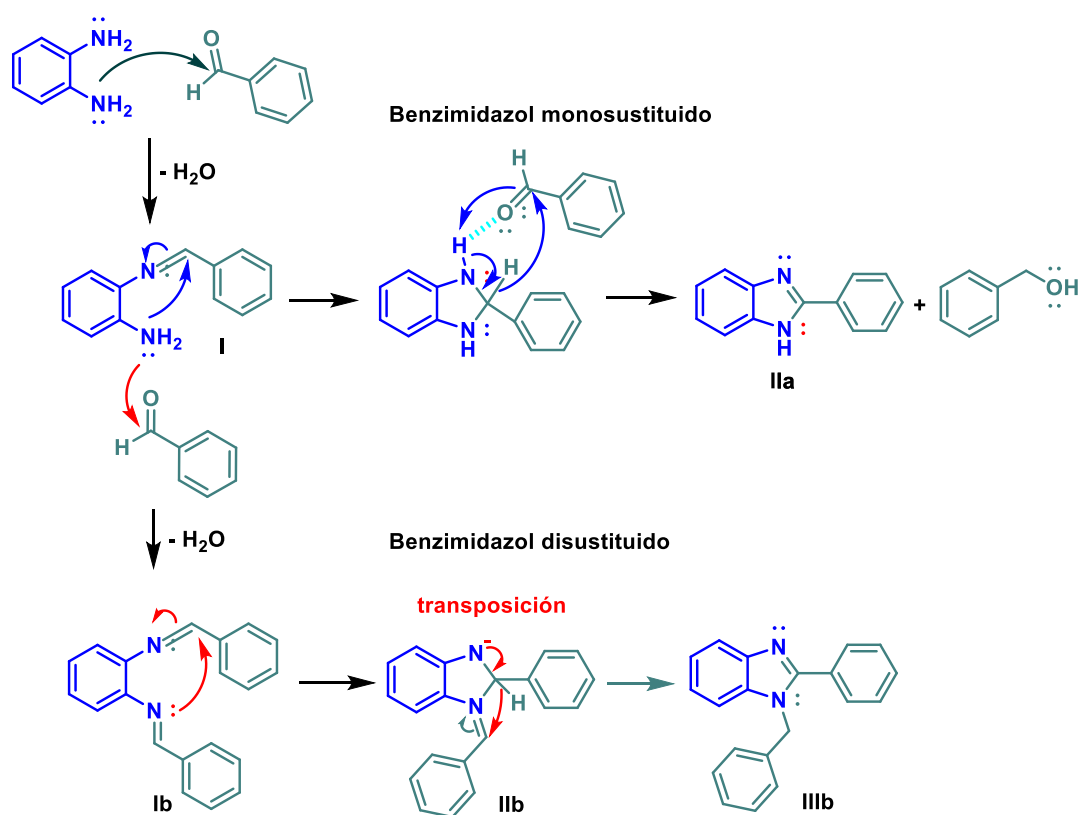
Nota: Todas las reacciones se realizaron a escala de 1 mmol de diamina, en ausencia de solventes y catalizadores, en un tiempo de 2 h. Se utilizó ultrasonido como energía de activación, a temperatura ambiente.

Los resultados anteriores muestran una relación directa entre el impedimento estérico y la naturaleza electrónica de los sustituyentes del anillo aromático del aldehído, con los rendimientos y con la selectividad hacia la obtención del benzimidazol mono o disustituido. Los sustituyentes electroattractores como el flúor en la posición *para* del anillo aromático del aldehído, ocasionan que el oxígeno carbonílico tenga una menor densidad de carga negativa, haciendo menos susceptible al carbono a un ataque nucleofílico. Además, los sustituyentes en esta posición no ocasionan impedimento estérico, por lo que se puede formar el compuesto disustituido, pero su baja reactividad ocasiona que se obtenga en bajo rendimiento (**IIIb**, Esquema 3). Por otro lado, los aldehídos con sustituyentes en las posiciones *orto* y *meta*, muestran selectividad hacia la producción de los compuestos monosustituídos [26], debido principalmente a efectos estéricos. Se observa nuevamente la tendencia hacia los bajos rendimientos con los grupos electroattractores o desactivantes en la posición *orto*, mientras que el rendimiento aumenta satisfactoriamente con sustituyentes electrodonadores como el metoxi, que aumentan la densidad de carga negativa sobre el oxígeno del carbonilo. Finalmente, a pesar de su poder desactivante, la presencia del flúor en posición *meta*, no tiene gran influencia en los rendimientos. Cabe señalar que la naturaleza y posición de los sustituyentes que posea la diamina no representan un factor clave para el impedimento de la reacción y la obtención de buenos rendimientos [27-28]. Otro factor que pudo haber afectado los rendimientos fue la rápida descomposición de los aldehídos, en los crudos de reacción pudieron detectarse los alcoholes bencílicos, que como se verá más adelante en el mecanismo, pensamos que pudieron haber funcionado como agentes oxidantes para la obtención de los benzimidazoles. Por otro lado, dado que la reacción no se lleva a cabo en un sistema cerrado, los benzaldehídos se oxidan en contacto con el oxígeno molecular atmosférico, generando ácidos como subproducto de reacción. Los ácidos se pudieron observar por RMN ¹H, como contaminantes de los benzimidazoles, probablemente formando la sal orgánica.

3.1 Propuesta de mecanismo de reacción

De acuerdo con las observaciones experimentales y en línea con los mecanismos previamente reportados [27], se propone que la síntesis de los benzimidazoles a partir de *o*-fenilendiaminas y benzaldehídos, se desarrolla por medio de etapas que implican la formación de intermediarios imínicos, ciclación y transposición de hidrógenos (Esquema 3). En la etapa inicial del mecanismo, uno de los grupos amino de la *o*-fenilendiamina realiza un ataque nucleofílico al benzaldehído. Este paso produce un hemiaminal transitorio, el cual sufre una deshidratación para formar una imina, liberando así una molécula

de agua. La estructura imínica resultante **I**, puede reaccionar con otra molécula de aldehído para formar el compuesto disustituido **IIIb**, o sufrir un ataque nucleofílico intramolecular por parte del segundo grupo amino de la *o*-fenilendiamina y formar el compuesto monosustituido **IIa**. En el caso del compuesto monosustituido, el ataque intramolecular del segundo nitrógeno de la fenetilamina sobre la imina **I**, da como resultado el dihidro benzimidazol **Ia**. Finalmente, este intermediario se oxida produciendo el benzimidazol monosustituido **IIa**, por reacción con otra molécula de aldehído; que, a su vez, se reduce al alcohol. Como soporte de este paso, se comprobó la presencia del alcohol bencílico en CCF, por comparación con un estándar. En el caso del compuesto disustituido, el amino libre de la imina **I** reacciona con otra molécula de aldehído, generándose el intermediario diimínico **Ib**. El impedimento estérico juega un papel importante en este paso, si el aldehído posee sustituyentes voluminosos en las posiciones orto y meta, se favorecerá la formación del benzaldehído monosustituido. Una vez formado el intermediario diimínico **Ib**, las *ortho*-iminas que lo componen reaccionan intramolecularmente entre sí, formando el benzimidazol disustituido **IIIb**.



Esquema 3. Propuesta de mecanismo de reacción para los derivados de benzimidazol mono y disustituidos.

5. Conclusiones

Se sintetizaron cinco derivados de benzimidazoles (**2Aa-2Ab**, **1Ab-1Bd**) utilizando ultrasonido como energía de activación, las condiciones de reacción no implicaron el uso de solventes ni catalizadores y el tiempo de reacción fue de 2 horas. Los resultados anteriores muestran una relación directa entre el impedimento estérico y la naturaleza electrónica de los sustituyentes del anillo aromático del aldehído, con los rendimientos y con la selectividad hacia la obtención del benzimidazol mono o disustituido. Los

derivados **2Aa**, **1Ad** y **1Bd** presentan de buenos a excelentes rendimientos (78-97%) indicando que tanto 2OCH_3 y 3F como sustituyentes R_2 , al igual que $\text{C}\equiv\text{N}$ como sustituyente R_1 son tolerados en esta transformación en tanto que los compuestos **2Ab** y **1Ac** se obtuvieron solamente en 20% y 24% respectivamente.; esto evidencia a la síntesis mediada por ultrasonido como un método prometedor para la obtención de estructuras con gran potencial terapéutico, como los benzimidazoles.

6. Agradecimientos

R.G.E. agradece a la SECIHTI el apoyo otorgado a través de la Beca para Estudios de Maestría (1322077). Este trabajo fue parcialmente apoyado por la SECIHTI a través del Proyecto CF-2023-I-1700.

7. Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

8. Declaratoria de uso de Inteligencia Artificial

“Los autores declaran que no han utilizado ninguna aplicación, software, páginas web de inteligencia artificial generativa en la redacción del manuscrito, en el diseño de tablas y figuras, ni en el análisis e interpretación de los datos”.

9. Roles de contribución

ROL	AUTORES(AS)
Conceptualización	Cuauhtémoc Alvarado, Ricardo Gómez
Curación de datos	Cuauhtémoc Alvarado, Izaflor Alvarado
Análisis formal	Cuauhtémoc Alvarado, Izaflor Alvarado
Adquisición de fondos	Cuauhtémoc Alvarado
Investigación	Ricardo Gómez, Izaflor Alvarado
Metodología	Ricardo Gómez, Izaflor Alvarado
Administración del proyecto	Cuauhtémoc Alvarado
Recursos	Cuauhtémoc Alvarado
Supervisión	Cuauhtémoc Alvarado
Escritura-borrador-original	Izaflor Alvarado
Escritura-revisión-edición	Cuauhtémoc Alvarado, Izaflor Alvarado

Nota. Taxonomía de roles de contribución (CRediT)

10. Referencias

- [1] V. R. Mishra, C. W. Ghanavatkar, S. N. Mali, S. I. Qureshi, H. K. Chaudhari, y N. Sekar, “Design, synthesis, antimicrobial activity and computational studies of novel azo linked substituted benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives”, *Comput Biol Chem*, vol. 78, pp. 330–337, feb. 2019, doi: 10.1016/j.compbiolchem.2019.01.003.
- [2] M. Abdel-Motal, K. Almohawes, y M. A. Tantawy, “Antimicrobial evaluation and docking study of some new substituted benzimidazole-2yl derivatives”, *Bioorg Chem*, vol. 101, p. 103972, ago. 2020, doi: 10.1016/J.BIOORG.2020.103972.
- [3] S. R. Brishty, M. J. Hossain, M. U. Khandaker, M. R. I. Faruque, H. Osman, y S. M. A. Rahman, “A Comprehensive Account on Recent Progress in Pharmacological Activities of Benzimidazole Derivatives”, *Front Pharmacol*, vol. 12, nov. 2021, doi: 10.3389/FPHAR.2021.762807.
- [4] H. R. M. Rashdan, A. H. Abdelmonsef, M. M. Abou-Krishna, y T. A. Yousef, “Synthesis, identification, computer-aided docking studies, and admet prediction of novel benzimidazo-1,2,3-triazole based molecules as potential antimicrobial agents”, *Molecules*, vol. 26, núm. 23, dic. 2021, doi: 10.3390/molecules26237119.
- [5] S. Nashaat, M. A. Henen, S. M. El-Messery, y H. Eisa, “Synthesis, state-of-the-art NMR-binding and molecular modeling study of new benzimidazole core derivatives as Pin1 inhibitors: Targeting breast cancer”, *Bioorg Med Chem*, vol. 28, núm. 11, jun. 2020, doi: 10.1016/j.bmc.2020.115495.
- [6] F. M. Suk, C. L. Liu, M. H. Hsu, Y. T. Chuang, J. P. Wang, y Y. J. Liao, “Treatment with a new benzimidazole derivative bearing a pyrrolidine side chain overcomes sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma”, *Sci Rep*, vol. 9, núm. 1, dic. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-53863-2.
- [7] Z. Wu et al., “Design, synthesis and biological evaluation of novel fluoro-substituted benzimidazole derivatives with anti-hypertension activities”, *Bioorg Chem*, vol. 101, ago. 2020, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104042.
- [8] O. A. Ramos Rodríguez et al., “Synthesis, crystal structure, antioxidant activity and dft study of 2-aryl-2,3-dihydro-4H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazol-4-One”, *J Mol Struct*, vol. 1199, ene. 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127036.
- [9] R. Srivastava et al., “Alkylated benzimidazoles: Design, synthesis, docking, DFT analysis, ADMET property, molecular dynamics and activity against HIV and YFV”, *Comput Biol Chem*, vol. 89, dic. 2020, doi: 10.1016/j.compbiolchem.2020.107400.
- [10] “Telmisartán: Usos, interacciones y mecanismo de acción | DrugBank Online”. Consultado: el 5 de julio de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00966>
- [11] “Droperidol: Usos, interacciones y mecanismo de acción | DrugBank Online”. Consultado: el 5 de julio de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00450>
- [12] “Albendazol: Usos, interacciones y mecanismo de acción | DrugBank Online”. Consultado: el 5 de julio de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00518>
- [13] “Omeprazol: Usos, interacciones y mecanismo de acción | DrugBank Online”. Consultado: el 5 de julio de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00338>

- [14] N. Sridhar Goud et al., “Novel benzimidazole-triazole hybrids as apoptosis inducing agents in lung cancer: Design, synthesis, 18F-radiolabeling & galectin-1 inhibition studies”, *Bioorg Chem*, vol. 102, sep. 2020, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104125.
- [15] C. S. Radatz, R. B. Silva, G. Perin, E. J. Lenardão, R. G. Jacob, y D. Alves, “Catalyst-free synthesis of benzodiazepines and benzimidazoles using glycerol as recyclable solvent”, *Tetrahedron Lett*, vol. 52, núm. 32, pp. 4132–4136, ago. 2011, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.05.142.
- [16] D. Raja, A. Philips, P. Palani, W. Y. Lin, S. Devikala, y G. C. Senadi, “Metal-Free Synthesis of Benzimidazoles via Oxidative Cyclization of d -Glucose with o-Phenylenediamines in Water”, *Journal of Organic Chemistry*, vol. 85, núm. 17, pp. 11531–11540, sep. 2020, doi: 10.1021/acs.joc.0c01053.
- [17] Santosh Ranganath Deshmukh, Archana Subhash Nalkar, y Shankar Ramchandra Thopate, “Water-Mediated Green Synthesis of Benzimidazoles Using Pyruvic Acid: A Comparable Study of Ultra-sonication versus Conventional Heating”, *Lett Org Chem*, vol. 19, núm. 7, pp. 511–519, jun. 2022.
- [18] S. D. Pardeshi et al., “Sonicated assisted synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles in aqueous media”, *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 59, núm. 1, pp. 2335–2340, 2014, doi: 10.4067/S0717-97072014000100020.
- [19] M. Bharathi, S. Indira, G. Vinoth, T. Mahalakshmi, E. Induja, y K. Shanmuga Bharathi, “Green synthesis of benzimidazole derivatives under ultrasound irradiation using Cu-Schiff base complexes embedded over MCM-41 as efficient and reusable catalysts”, *J Coord Chem*, vol. 73, núm. 4, pp. 653–670, feb. 2020, doi: 10.1080/00958972.2020.1730335.
- [20] D. Shah et al., “Ultrasound-Assisted Synthesis of Benzimidazole Derivatives: A Catalyst-Free Green Chemistry Approach”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 59, núm. 8, pp. 1397–1406, ago. 2023, doi: 10.1134/S1070428023080146.
- [21] A. Avila-Sorrosa, L. A. Gil-Ruiz, M. E. Vargas-Diaz, B. Torres-Noguera, y D. Morales-Morales, “Green synthesis and in vitro anticancer evaluation of 1,2-disubstituted benzimidazole derivatives”, *Results Chem*, vol. 14, p. 102134, mar. 2025, doi: 10.1016/J.RECHEM.2025.102134.
- [22] N. Mishra, A. S. Singh, A. K. Agrahari, S. K. Singh, M. Singh, y V. K. Tiwari, “Synthesis of Benz-Fused Azoles via C-Heteroatom Coupling Reactions Catalyzed by Cu(I) in the Presence of Glycosyltriazole Ligands”, *ACS Comb Sci*, vol. 21, núm. 5, pp. 389–399, may 2019, doi: 10.1021/ACSCOMBSCI.9B00004/SUPPL_FILE/CO9B00004_SI_004.PDF.
- [23] S. V. Patil, S. S. Patil, y V. D. Bobade, “A simple and efficient approach to the synthesis of 2-substituted benzimidazole via sp³ C–H functionalization”, *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 9, pp. S515–S521, sep. 2016, doi: 10.1016/J.ARABJC.2011.06.017.
- [24] R. Karmakar y C. Mukhopadhyay, “Ultrasonication under catalyst-free condition: an advanced synthetic technique toward the green synthesis of bioactive heterocycles”, *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles: Volume 1: Advanced Synthetic Techniques*, pp. 497–562, ene. 2021, doi: 10.1016/B978-0-12-820586-0.00014-5.
- [25] K. Das, A. Mondal, y D. Srimani, “Selective Synthesis of 2-Substituted and 1,2-Disubstituted Benzimidazoles Directly from Aromatic Diamines and Alcohols Catalyzed by Molecularly

Defined Nonphosphine Manganese(I) Complex”, *Journal of Organic Chemistry*, vol. 83, núm. 16, pp. 9553–9560, ago. 2018, doi: 10.1021/acs.joc.8b01316.

[26] J. Fu et al., “PTSA-catalyzed selective synthesis and antibacterial evaluation of 1,2-disubstituted benzimidazoles”, *Mol Divers*, vol. 27, núm. 2, pp. 873–887, abr. 2023, doi: 10.1007/s11030-022-10460-2.

[27] N. T. Chung, V. C. Dung, y D. X. Duc, “Recent achievements in the synthesis of benzimidazole derivatives”, el 7 de noviembre de 2023, Royal Society of Chemistry. doi: 10.1039/d3ra05960j.

[28] M. Nardi et al., “A Review on the Green Synthesis of Benzimidazole Derivatives and Their Pharmacological Activities”, el 1 de febrero de 2023, MDPI. doi: 10.3390/catal13020392.