

00573



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

7  
2ej

## OPTIMIZACION DEL PROCESO DE SINTESIS DEL CARBENDAZIM

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS  
(QUIMICA ORGANICA)  
P R E S E N T A :  
Q. ARTURO ZAPIEN MARTINEZ





## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

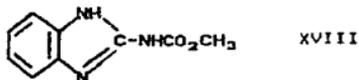
## **INDICE.**

	<b>PAG.</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>2</b>
<b>DISCUSION Y RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>50</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>64</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>67</b>

## RESUMEN

En México se cuenta con la infraestructura técnica para producir en forma integrada productos químicos desde sus etapas iniciales a partir de materias primas asequibles; sin embargo, actualmente se importan la mayoría de los productos farmacéuticos y en general aquellos que requieren de procesos químicos más elaborados ya que la investigación aplicada a la solución de problemas que permitan substituir completamente la importación de productos químicos no se ha desarrollado adecuadamente y lo anterior, debido a los altos costos que implica para la industria este tipo de proyectos.

El objeto de este trabajo de tesis fue estudiar la posibilidad de producir en México a partir de materias primas asequibles y al costo más bajo posible el éster metílico del ácido 1-H-bencimidazol-2-il carbámico (Carbendazim, XVIII), substancia activa del producto comercial Bavistin, usado como fungicida.



Este producto lo importa y comercializa la compañía BASF. El trabajo forma parte del Proyecto Carbendazim que la Facultad convino con la misma compañía.

Se revisaron los diferentes métodos de obtención de Carbendazim descritos en la literatura de patentes y considerando los costos de materias primas y resultados obtenidos en el laboratorio, se seleccionó la ruta que parte de cianamida de calcio, cloroformiato de metilo y o-fenilendiamina (I). Para optimizar el rendimiento en el proceso de obtención de Carbendazim, se uso el Método Simplex.

Se estudiaron otras opciones de síntesis de Carbendazim: se probaron reacciones de sustitución nucleofílica sobre o-cloronitrobenzenceno con cianamida de calcio, urea y tiourea sin obtener los resultados esperados.

## ANTECEDENTES

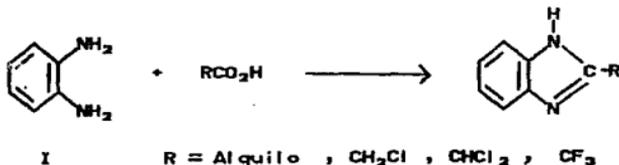
## 1. Síntesis de Bencimidazoles.

La química de imidazoles y bencimidazoles se ha estudiado ampliamente debido a la presencia de estos núcleos en diferentes productos naturales así como en compuestos con actividad farmacológica usados como: antibacterianos, fungicidas y antialimentarios<sup>1,2</sup>.

La síntesis de bencimidazoles con actividad farmacológica se inició en la década de los setentas y actualmente continúa el estudio de variaciones estructurales sobre este núcleo ya que ha dado lugar a numerosos compuestos con actividad como agentes quimioterapéuticos y antineoplásicos<sup>3,4</sup>. Los métodos generales de síntesis de bencimidazoles pueden incluirse en tres grupos y dentro de cada uno se tienen algunas variaciones como se mencionan a continuación:

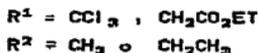
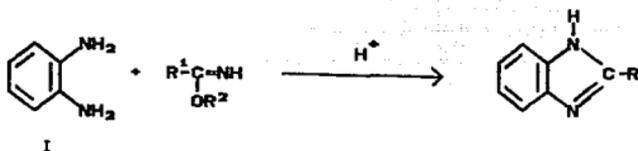
1.1. A partir de o-arildiaminas y compuestos carbonílicos.

La reacción de Phillips es el método clásico e involucra la condensación de o-fenilendiamina (I) con compuestos carbonílicos en presencia de ácido clorhídrico. En el caso de ácidos aromáticos este procedimiento es relativamente difícil y se recomienda el uso de ácido polifosfórico para efectuar la reacción<sup>5</sup>. Ecuación 1.



Ecuación 1

Un problema relacionado a la reacción de Phillips es que la diamina compite frecuentemente con éxito, por el protón del ácido catalítico, inhibiendo así la adición nucleofílica al grupo carbonilo<sup>6</sup>; este problema se aminora al sustituir el grupo carbonilo por un grupo imino más básico, como el de los iminoéteres. Ecuación 2.

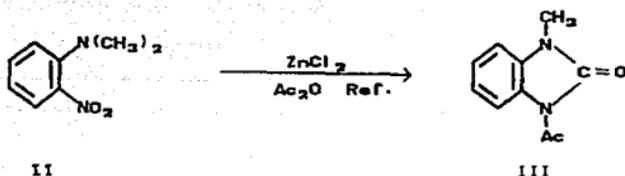


Ecuación 2.

### 1.2. A partir de o-nitroanilina y o-dinitroderivados.

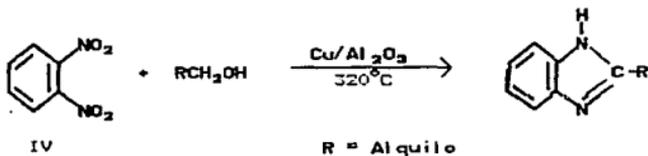
Un método alternativo al anterior es la ciclización reductiva de derivados orto-sustituídos del nitrobenenceno. Se requieren de temperaturas altas para efectuar la reacción, en general los rendimientos que se obtienen son altos y la ciclización ocurre bajo condiciones más suaves cuando el derivado nitroaromático contiene sustituyentes electroattractores; mientras que la ausencia de un sustituyente o la presencia de grupos electrodonadores requiere de mayor tiempo de reacción y los rendimientos que se obtienen son menores.

1.2.1. Mediante el tratamiento de N,N-dimetil-2-nitroanilina (II) con cloruro de zinc en anhídrido acético a reflujo se obtienen N-acetil-bencimidazolidonas (III)<sup>6</sup>. Ecuación 3.



Ecuación 3.

1.2.2. Una síntesis de interés particular y comercial es la formación de benzimidazoles por termólisis de mezclas de o-dinitrobenzene (IV) y alcoholes en fase gaseosa<sup>7</sup>. Ecuación 4.

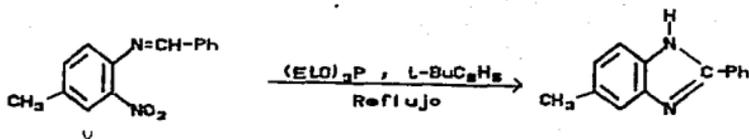


Ecuación 4.

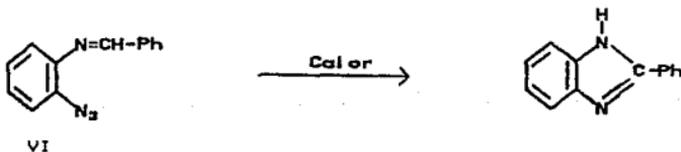
1.2.3. A partir de N-bencilideno-2-nitro y 2-azidoanilinas.

Las N-bencilideno-2-nitroanilinas (V) se convierten en 2-fenilbencimidazoles por una ciclización reductiva usando fosfito de trietilo<sup>10</sup>, ecuación 5.

Por termólisis las o-azido anilinas (VI), producen 2-aril y 2-heteroarilbencimidazoles<sup>14</sup>, Ecuación 6.



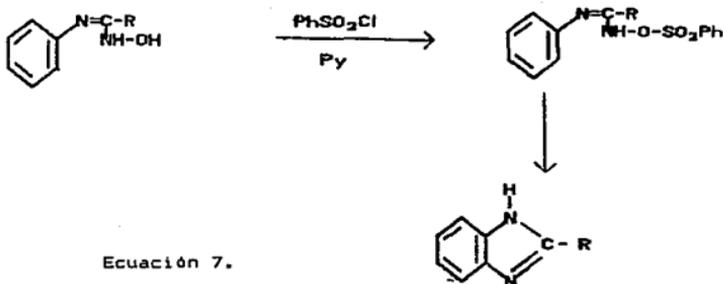
Ecuación 5.



Ecuación 6.

### 1.3. A partir de amidinas y compuestos relacionados.

La formación de bencimidazoles a partir de N-arilamidinas fue descrita por Partridge y Turner<sup>12</sup>, quienes los obtuvieron por reacción entre N-aril-N-hidroxiamidina con cloruro de bencensulfonilo en piridina o trietilamina bajo condiciones anhidras. Ecuación 7. A su vez N-arilamidinas se obtienen a partir de derivados de anilina con benzonitrilo a 180°C.

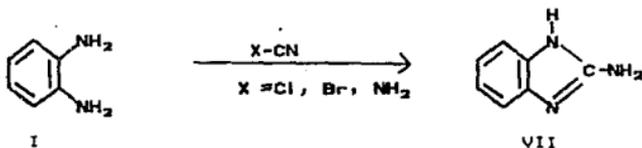


### 2. Síntesis de 2-aminobenzimidazoles.

La presencia de un residuo de guanidina cíclico, hace que el 2-aminobenzimidazol (VII) sea un material particularmente versátil para la preparación de una amplia variedad de substancias de interés farmacéutico, académico e industrial, por lo que se han elaborado diversos métodos de síntesis que se describen brevemente a continuación:

### 2.1. A partir de o-fenilendiaminas.

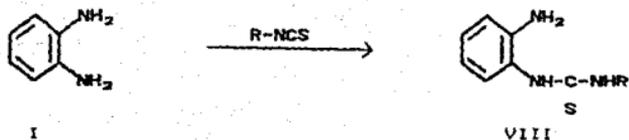
El electrófilo activo para la síntesis clásica de aminobencimidazoles por reacción con o-fenilendiamina (I) puede ser bromuro de cianógeno, cloruro de cianógeno<sup>19-23</sup> o cianamida de sodio<sup>24-26</sup>. Estas reacciones producen rendimientos del 70 al 85 % de 2-aminobencimidazoles (VII). Ecuación B.



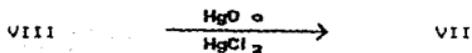
Ecuación B.

### 2.2. A partir de tioureas.

También se puede obtener el 2-aminobenzimidazol (VII) por oxidación de la correspondiente N-(o-aminofenil)-tiourea (VIII) con óxido de mercurio en etanol con rendimientos del 85 %<sup>33,34</sup>. Los derivados de tiourea (VIII) se obtienen por tratamiento de la o-fenilendiamina (I) con isotiocianato de potasio. Ecuaciones 9 y 10.



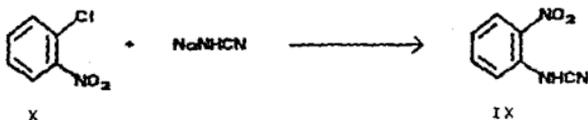
Ecuación 9.



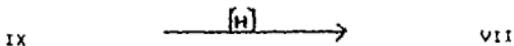
Ecuación 10.

### 2.3. A partir de o-nitrobenzenos substituidos.

J.C. Watts describió en 1973 la hidrogenación de N-ciano-o-nitroanilina (IX) obtenida por tratamiento de o-cloronitrobenzeno (X) con cianamida de sodio, sobre catalizador de Ni-Raney para dar 2-aminobenzimidazol (VII)<sup>29,30</sup>. Ecuaciones 11 y 12.

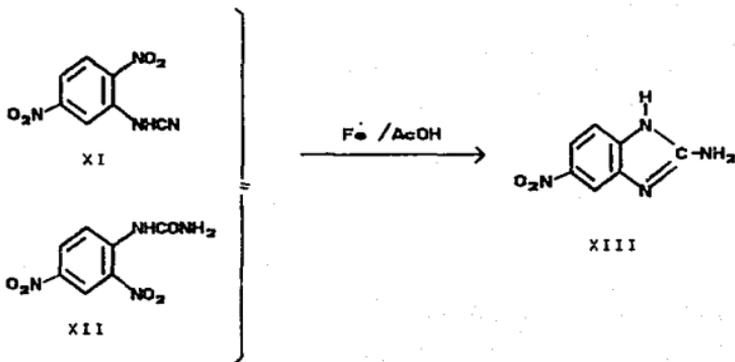


Ecuación 11.



Ecuación 12.

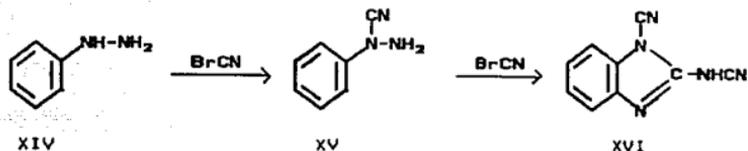
Un método alternativo fue descrito por J. Schulze y colaboradores a partir de N-(2,5-dinitrofenil)-cianamida (XI) o de N-(2,4-dinitrofenil)-urea (XII) a reflujo con hierro en ácido acético para obtener 2-amino-5-nitrobencimidazol (XIII) en 55-80% de rendimiento<sup>21</sup>. Ecuación 13.



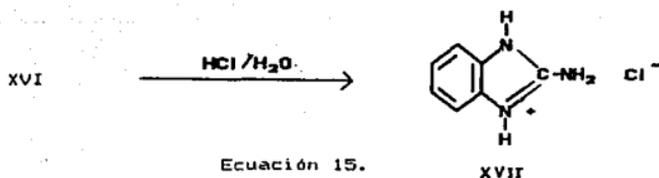
Ecuación 13.

#### 2.4. A partir de fenilhidracinas.

Mediante el tratamiento de fenilhidracina (XIV) con bromuro de cianógeno se obtiene el correspondiente monociano derivado (XV), el cual reacciona con más bromuro de cianógeno para dar 1-ciano-2-cianamidobenzimidazol (XVI) en 45 % de rendimiento que por hidrólisis en medio ácido produce la sal del 2-aminobenzimidazol (XVII)<sup>22</sup>. Ecuaciones 14 y 15.



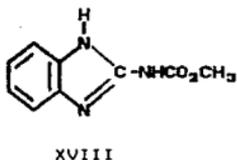
Ecuación 14.



Ecuación 15.

### 3. Métodos de obtención de Carbendazim.

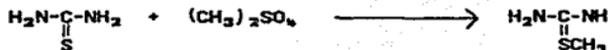
Carbendazim es el nombre abreviado del éster metílico del ácido 1H-benzimidazol-2-il carbámico (XVIII) y es la sustancia activa del producto comercial Bavistin, usado como fungicida local-sistémico para el control de enfermedades fúngicas en frutales, hortalizas, plantas ornamentales y otros cultivos<sup>3d</sup>.



En el trabajo de Suárez<sup>37</sup> se hizo una revisión bibliográfica exhaustiva en torno a la síntesis de Carbendazim, la literatura que se encuentra principalmente en diversas patentes se clasificó como sigue:

5.1 Un grupo de patentes<sup>38-42</sup>, obtienen 2-alkil benzimidazolil carbamatos mediante una reacción de metilación de tiourea; seguido de una acilación de metilistiourea y posteriormente la condensación con o-fenilendiamina (I). Ecuaciones 16 a 18. Estas patentes describen rendimientos de 60 a 71 %.

Otro grupo de patentes, sustituyen la tiourea por urea<sup>43-45</sup>, y obtienen rendimientos del 92-93 %.



Ecuación 16.



Ecuación 17.

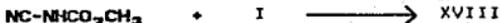


Ecuación 18.

3.2. Por otro lado a partir de derivados de cianamida y cloroformiato de metilo se obtiene cianocarbamato de metilo el cual se hace reaccionar con o-fenilendiamina (I) para obtener el Carbendazim (XVIII)<sup>46-55</sup>. Ecuaciones 19 y 20.



Ecuación 19.



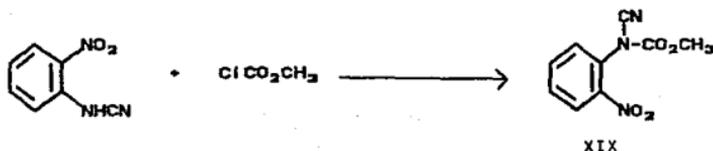
Ecuación 20.

3.3. En otra ruta sintetica se parte de o-cloronitrobenceno (X), el cual se hace reaccionar con cianamida de sodio, seguido de una reducci3n que produce 2-aminobencimidazol (como se esquematiz3 en la sntesis de 2-aminobencimidazol, ecuaciones 11 y 12) y 3ste se hace reaccionar con cloroformiato de metilo, obteni3ndose as3 el Carbendazim<sup>56-58</sup>. Ecuaci3n 21.

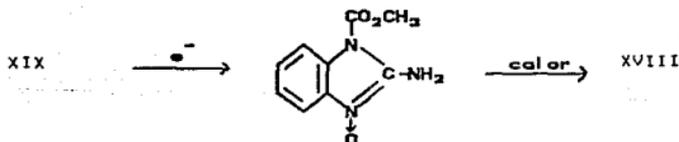


Ecuaci3n 21.

3.4. A partir de *o*-cloronitrobenzono (X), que reacciona con cianamida de sodio seguido de cloroformiato de metilo para dar el cianocarbanilato de *o*-nitroanilina (XIX) el cual sufre una reducción-ciclización para producir el carboxilato del N-óxido de aminobencimidazol (XX) que mediante calentamiento se transpone para dar el Carbendazim (XVIII) con rendimiento de 63 %<sup>59</sup>. Ecuaciones 22-23.



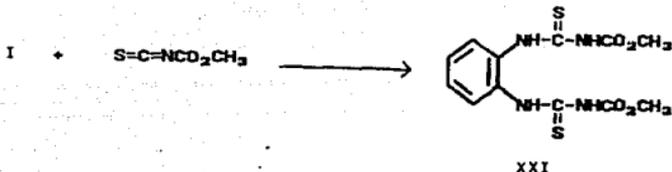
Ecuación 22.



3.5. A partir de tiocianatos; al hacerlos reaccionar con cloroformiato de metilo dan el producto carboxilado y mediante una reacción de condensación con *o*-fenilendiamina (I) se obtiene el tiofanato bis-(alcoxicarbonil tioureil)-benceno (XXI) y mediante calentamiento del tiofanato con una sal de calcio se obtiene el carbendazim (XVIII) con rendimiento de 79 %<sup>60-61</sup>. Ecuaciones 24 a 26.



Ecuación 24.



Ecuación 25.



Ecuación 26.

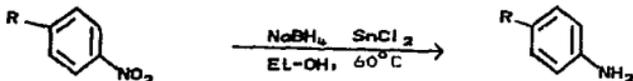
#### 4. Síntesis de o-Fenilendiamina (I)

Con el objeto de obtener o-fenilendiamina (I) a partir de o-nitroanilina u o-cloronitrobenzeno, se hizo una revisión exhaustiva sobre la reducción de nitrocompuestos aromáticos.

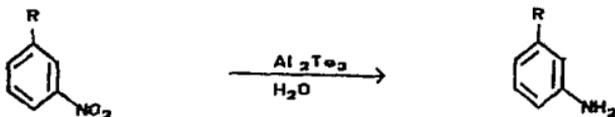
En general la reducción de nitrocompuestos puede efectuarse mediante métodos químicos o métodos electroquímicos.

#### 4.1. Métodos tradicionales.

4.1.1. Reducción con hidruros. Se efectúa una reducción selectiva de nitrocompuestos aromáticos con borohidruro de sodio - cloruro de estaño II en etanol a 60°C; obteniéndose los compuestos reducidos en rendimientos del 70 al 95 %<sup>52</sup>. Ecuación 27. O bien con hidruro de telurio producido in situ a partir de telurio de aluminio y agua con rendimientos del 47 al 85 %<sup>53</sup>. Ecuación 28.



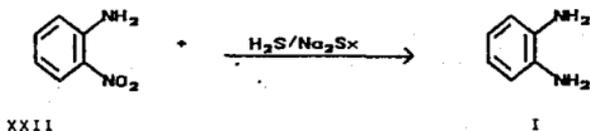
Ecuación 27.



R = H , CO<sub>2</sub>Et , Cl , CN , Ac

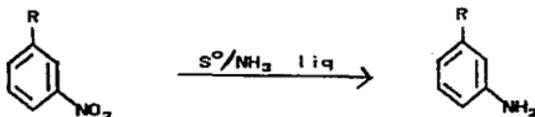
Ecuación 28.

4.1.2. A partir de *o*-nitroanilina (XXII) con ácido sulfhídrico en agua conteniendo polisulfuro de sodio y un emulsificador a 100°C y 52.5 lb/pulg<sup>2</sup> para obtener *o*-fenilendiamina (I) y azufre elemental como productos finales<sup>64</sup>. Ecuación 29.



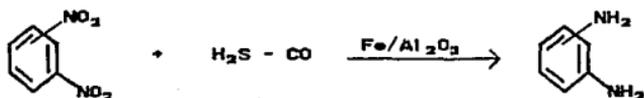
Ecuación 29.

4.1.3. También se puede reducir compuestos nitroaromáticos con azufre elemental en amoníaco líquido<sup>65</sup>. Ecuación 30.



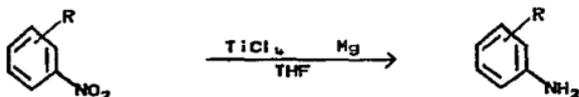
Ecuación 30.

4.1.4. Empleando una mezcla de  $H_2S$  y  $CO$  gaseosos como reductores y sulfuro de hierro o cobalto sobre alumina como catalizadores de catálisis heterogénea; se obtienen los compuestos diamino aromáticos en rendimientos del 80 al 100 %<sup>66</sup>. Ecuación 31.



Ecuación 31.

4.1.5. Una amplia variedad de compuestos nitroaromáticos se reducen a las aminas correspondientes en rendimientos del 85 al 98 % por titanio II generado a partir de la reducción de cloruro de titanio IV con amalgama de magnesio<sup>67</sup>. Ecuación 32.



Ecuación 32.

#### 4.2 Reducción Electroquímica.

La reducción de nitrocompuestos aromáticos mediante reducción electroquímica se ha venido estudiando por Udupa y colaboradores<sup>60</sup>. Se han desarrollado métodos para efectuar reducciones electroquímicas en escala preparativa, empleando un ácido mineral como catolito, un cátodo de cobre, un ánodo de plomo y un recipiente con diafragma de cerámica poroso. En la tabla 1 se muestran algunos de los compuestos reducidos por este método.

Tabla 1.

Nitrocompuesto.	Producto	Rendimiento (%)
Nitrobenzeno	Anilina	95
o-Nitrofenol	o-Aminofenol	97
m-Dinitrobenzeno	m-Fenilendiamina	99
o-Nitroanisol	o-Anisidina	67
2,4-Dinitrofenol	2,4-Diaminofenol	87
o-Nitrotolueno	o-Toluidina	80
2-Nitro-m-xileno	m-xilidina	79
Ac. p-Nitrobenzónico	Ac. p-Aminobenzónico	93

## 5. Substitución nucleofílica aromática.

Las reacciones que ocurren a través de una substitución nucleofílica aromática pueden clasificarse en cuatro grupos<sup>60</sup> y pueden ocurrir por tres mecanismos:

1. Reacciones activadas por grupos electroattractores en las posiciones orto-para con respecto al grupo saliente. (Mecanismo de adición - eliminación).
2. Reacciones catalizadas por bases muy fuertes que proceden a través de intermediario arino. (Mecanismo de eliminación-adición).
3. Reacciones iniciadas por donadores de electrones. (Transferencia de electrones) y
4. Reacciones en las que el nitrógeno de una sal de diazonio se reemplaza por un nucleófilo. (Adición-eliminación).

Existen tres mecanismos:

En el mecanismo de adición-eliminación el mayor requerimiento energético es la formación del intermediario de adición que es el paso que determina la velocidad de reacción y éste se facilita por substituyentes fuertemente electroattractores.

En la mayoría de los casos se desplaza un haluro, pero también pueden ser desplazados grupos como alcoxi, nitro y ciano.

Generalmente las reacciones de substitución nucleofílica aromática requieren de condiciones severas de calentamiento, aunque Loupy<sup>71</sup> y colaboradores han reportado alquilaciones aniónicas hechas mediante el uso de catalizadores de transferencia de fase en disolvente y bajo condiciones de reacción suaves<sup>70</sup>.

Se sabe también que la sustitución nucleofílica de halogenuros aromáticos se cataliza fuertemente por la presencia de sales de cobre<sup>99</sup>. La reacción se hace usualmente en dimetilformamida o un disolvente similar. Un tratamiento general mecanístico de las reacciones promovidas por cobre propone una adición oxidativa de cobre I seguido del colapso del intermediario arilcobre con transferencia de un ligando de cobre al anillo aromático. Entre los nucleófilos que pueden introducirse por esta reacción están los iones carboxilato, aniones ftalamida, iones alcóxido y grupos acetiluro.

El mecanismo eliminación-adición por otro lado, involucra un intermediario altamente reactivo llamado benceno, que se puede generar mediante la adición de una base fuerte a un halobenceno, por diazoación de ácidos o-aminobenzóicos o por oxidación de 1-aminobenzotriazol entre otros.

Un tercer mecanismo es el de transferencia de electrones o de radicales llamado  $S_{RN}1$ . Para el que se proponen dos tipos de intermediarios reactivos: radicales  $R^{\cdot}$  y radicales aniónicos  $(RX)^{\cdot-}$  y  $(RY)^{\cdot-}$ , la generación de cualquiera de ellos dará lugar al ciclo de propagación de la reacción.

El mecanismo  $S_{RN}1$  es tolerante a sustituyentes alquilo, alcoxi, fenilo, carboxilato y benzilo. Sin embargo grupos como dimetilamino y nitro interfieren.

En las reacciones  $S_{RN}1$ , el nucleófilo ocupa invariablemente la posición vacante del nucleófugo y la reacción es poco sensible a los efectos estéricos de sustituyentes en posición orto.

## 6. Cianamida de calcio

La cianamida de calcio, una de las materias primas en la síntesis de carbendazim de fórmula  $\text{CaCN}_2$ , fue obtenida en 1876 por Drechsel por calentamiento de cianato de calcio<sup>74</sup>. Ecuación 33.



Ecuación 33.

y en 1898, Frank y Caro, la obtuvieron a partir de carburo de calcio y nitrógeno. Ecuación 34.



Ecuación 34.

A.R. Frank, en 1900, descubrió que hidrolizando la cianamida de calcio con vapor sobrecalentado podía producirse amoníaco y después de la primera Guerra Mundial la cianamida de calcio se reconoció como una materia prima importante en la industria química: para su conversión en cianuro de calcio y para la producción de cianamida libre y a partir de esta última la obtención de dicianodiamida, melamina, sales de guanidina y tiourea.

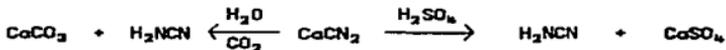
La cianamida de calcio comercial, contiene 55-70 % de  $\text{CaCN}_2$ . Es un material de color gris que contiene 20-24 % de N, aproximadamente 12 % de C, 12-15 % de CaO y pequeñas cantidades de sulfuros, fluoruros y óxidos de silicio, hierro y aluminio. La hidrólisis de cianamida de calcio en diferentes condiciones da los productos que se presentan en el esquema 1<sup>74</sup>.

Esquema I.



Por otro lado, cuando la cianamida de calcio se trata con ácidos se produce cianamida libre. Esquema II.

Esquema II.



La cianamida de calcio se puede cuantificar por métodos colorimétricos o por titulación volumétrica mediante la formación de complejos. Los métodos colorimétricos que se han descrito se basan en la formación de un complejo con hexacianoferrato de sodio o con pentacianoaminoferrato de sodio y su detección a 525 o 530 nm.<sup>72</sup> respectivamente. La cuantificación mediante una titulación volumétrica se basa en la extracción de la cianamida con ácido acético y la posterior precipitación del complejo con nitrato de plata para finalmente hacer una valoración con una solución estándar de tiocianato de potasio<sup>73</sup>.

## 7. Optimización de Procesos.

Cualquier problema de diseño, operación y análisis de plantas manufactureras y procesos industriales puede reducirse después de un análisis final a determinar el mayor o menor valor de una función de varias variables, de forma tal que la optimización es un proceso global que busca encontrar un conjunto de condiciones requeridas para llegar al mejor resultado de una situación determinada.

La optimización experimental de reacciones químicas en diferentes procesos siempre ha tenido fuerte interés económico por parte de Ingenieros químicos e Industriales<sup>74</sup>. El problema de optimizar experimentalmente una función de varias variables fue establecido por Hotelling<sup>75</sup> y discutido por Friedman y Savage, quienes propusieron un procedimiento de optimización secuencial. Chubb, Edward y Wong<sup>76</sup> mostraron que se pueden variar dos o más factores al mismo tiempo hasta llegar a una respuesta óptima, y así, establecieron los fundamentos de un proceso de operación evolucionario; esta técnica se diseñó para analizar los resultados de pequeñas variaciones en las condiciones de operación de procesos industriales.

Un método más eficiente de optimización, es el método secuencial Simplex, presentado por Spendley y colaboradores<sup>77</sup> y más tarde aplicado por Long<sup>78</sup> a la química analítica. La ventaja del método es que no utiliza pruebas de significancia y de ahí que sea más rápido y simple que otros. El óptimo experimental se alcanza rápidamente, guiado por cálculos y decisiones que se fijan al inicio; esto hace que el método Simplex sea eficiente y pueda justificarse para muchas aplicaciones.

### 7.1. Método Simplex.

Esta es la prueba usada para explorar la respuesta de un sistema (en este caso, el rendimiento de la reacción) a los cambios de  $n$  variables. El objetivo es determinar tan rápido como sea posible los valores adecuados de las variables para tener una respuesta óptima.

Un simplex (figura geométrica) es una figura  $n$ -dimensional con  $n+1$  vértices: en dos dimensiones un triángulo; en tres dimensiones un tetrahedro. El método simplex empieza con  $n+1$  experimentos (donde  $n$  es el número de variables), se analizan los resultados y se descarta el peor punto y se reemplaza por otro. Con la repetición de este procedimiento se obliga al simplex a moverse hacia el óptimo por repetidas eliminaciones del peor punto como se ilustra en la figura 1. Para el caso más general de  $n$  variables, se efectúan  $n+1$  experimentos de acuerdo a las condiciones establecidas.

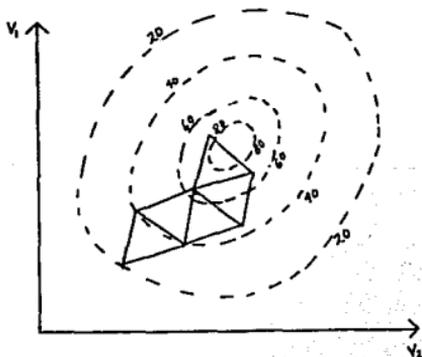


Figura 1.

## 7.2. El Método Simplex modificado.

El problema del método Simplex original es que el número de pasos es el mismo a través del proceso de optimización. No hay una previsión para la aceleración cuando el simplex está muy lejos del óptimo o para refinamiento cuando el óptimo está cerca. Para estas dos situaciones Chubb y colaboradores<sup>7a</sup> introdujeron dos nuevas operaciones, la de expansión:

$$V_n = 3M - 2V_{des.}$$

donde  $V_n$  es el vértice nuevo,  $M$  es el promedio de los puntos retenidos y  $V_{des.}$  es el vértice descartado y se usa cuando el punto reflejado da la mejor respuesta.

Y la contracción:

$$V_n = 3M/2 - V_{des.}/2.$$

que se usa cuando el punto reflejado es peor que todos los puntos retenidos pero no tan malo como el punto descartado.

$$\text{ó } V_n = M/2 + V_{des.}/2.$$

Cuando el punto reflejado es aún peor que el punto descartado.

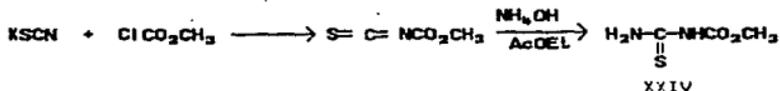
## DISCUSION Y RESULTADOS

Como se ha mencionado este trabajo de tesis, forma parte del Proyecto Carbendazim que la Facultad convino con la Compañía BASF Mexicana y tiene como objetivo obtener Carbendazim con materias primas asequibles y al costo más bajo posible. Para alcanzar este objetivo se hizo una evaluación de los diferentes métodos de obtención de carbendazim reportados en la literatura de patentes, se probaron algunos de ellos en el laboratorio<sup>87</sup> y se obtuvieron los siguientes datos:

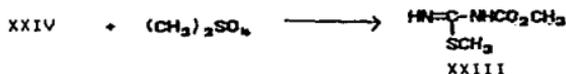
1. La obtención de carbendazim a partir de urea, como se mencionó en el capítulo de antecedentes consta de la preparación inicial de metilisurea seguida de tratamiento con cloroformiato de metilo para obtener la N-carbometoximetilisurea, la cual se hizo reaccionar con o-fenilendiamina para obtener carbendazim con un rendimiento de sólo 31 %. Las condiciones de reacción son extremas en la obtención de O-metil-N-carbetoxiisurea, pues debe hacerse la reacción a 0°C en éter etílico a pH de 8.5-9.5, además del uso de sulfato de metilo hace que el costo de este método sea muy alto y la reacción es impráctica para niveles industriales.

2. Otra ruta similar a la anterior a partir de tiourea, dio en el laboratorio rendimientos hasta del 73 %. La reacción de obtención de S-metil-N-metil carboxiisotiourea se hizo en medio acuoso a 0-5 °C y pH 6-7, aunque se obtuvo buen rendimiento, el costo de tiourea es doce veces más alto que la urea, esto junto con el uso de sulfato de metilo hacen que su costo a nivel industrial sea muy alto.

3. Puede decirse lo mismo de la preparación de S-metil-N-metilcarboxitiourea (XXIII) a partir de tiocianato de potasio, cloroforniato de metilo e hidróxido de amonio en acetato de etilo a  $-3^{\circ}\text{C}$ , se obtuvo la N-metilcarboxitiourea (XXIV) y ésta se hizo reaccionar con sulfato de metilo a pH 6 y el intermediario resultante se hizo reaccionar con o-fenilendiamina (I) para dar carbendazim (XVIII), con rendimiento se 73 % . Ecuaciones 35 a 37.



Ecuación 35



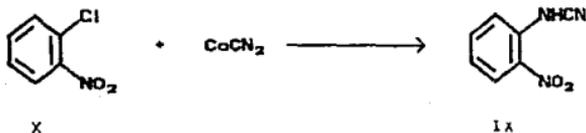
Ecuación 36



Ecuación 37

4. Por reacción con cianamida de calcio y cloroformiato de metilo en solución acuosa se obtiene el cianocarbamato de metilo que posteriormente se hace reaccionar con o-fenilendiamina (I) para obtener carbendazim, (ecuaciones 19 - 20). Esta ruta requiere de sólo dos pasos y además no requiere el uso de sulfato de metilo que se necesita en las rutas anteriores para metilar la N-carbometoxitiourea y N-carbometoxiisourea respectivamente y no requiere de disolventes orgánicos ya que sólo emplea agua como disolvente, tanto en la obtención del cianocarbamato de metilo como en la reacción de éste con o-fenilendiamina (I).

Los cuatro métodos anteriores utilizan o-fenilendiamina (I) como una de las materias primas; considerando que ésta es dos veces más cara que o-nitroanilina (XXII) y seis veces más cara que o-cloronitrobenceno (X), se estudió la posibilidad de obtener carbendazim mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática a partir de o-cloronitrobenceno (X) y cianamida de calcio para obtener N-ciano-o-nitroanilina (IX) que por posterior reducción - ciclización daría 2-aminobencimidazol (VII); que finalmente reaccionaría con cloroformiato de metilo para dar así el carbendazim (XVIII). Ecuaciones 38 a 40.



Ecuación 38



Ecuación 39



Ecuación 40

Esta ruta fue propuesta por Watts<sup>26</sup> usando cianamida de sodio, que para nuestro objetivo no era posible utilizar pues su precio es cuatro veces más alto que la cianamida de calcio. La reacción de sustitución nucleofílica sobre el o-cloronitrobenceno (X) se previó como una reacción facilitada debido a la activación del grupo nitro. En este trabajo para efectuar la reacción con cianamida de calcio se probaron las condiciones de reacción que se muestran en tabla 2.

Tabla 2.

CNB.	CaCN <sub>2</sub>	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)
1.0	1.8	DMF	140	5
1.0	2.4	Dioxano	95	5
1.0	2.4	Dioxano	120 <sup>•</sup>	63
1.0	1.13	Etilenglicol/H <sub>2</sub> O (1:1)	120 <sup>•</sup>	21
1.0	1.4	Etilenglicol	150 <sup>•</sup>	63
1.0	1.7	DMF	150 <sup>•</sup>	37

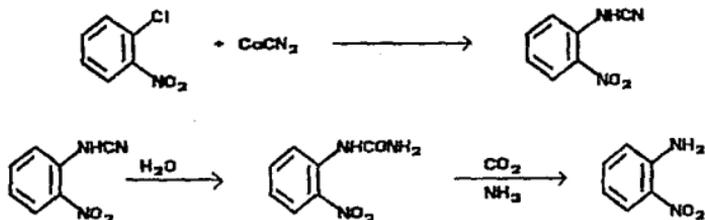
•• Reacciones efectuadas en ampollita sellada y calentadas en baño de aceite a la temperatura indicada.

Las reacciones hechas a presión atmosférica en dimetilformamida y dioxano a 140 y 95°C respectivamente dieron lugar a la recuperación de la materia prima después de 5 h de calentamiento. Debido a que no se observó reacción alguna se decidió hacer reacciones en ampollita sellada.

Las reacciones efectuadas a 120°C durante 63 y 21 h en dioxano y una mezcla 1:1 de etilenglicol-agua respectivamente produjeron una mezcla de productos que no fue posible separar e identificar, probablemente debido a la descomposición de N-ciano-o-nitroanilina formada inicialmente.

En las reacciones anteriores, se tuvo aún materia prima sin reaccionar y por ello se aumentó la temperatura en las siguientes reacciones. Al efectuar la reacción a 150°C en etilenglicol durante 63 h; se identificó por cromatografía en capa fina o-cloronitrobenzenceno, o-nitroanilina y tres subproductos más en pequeñas cantidades que no fueron identificados. Debido a la presencia de o-nitroanilina (XXII) como uno de los productos de reacción se propone en el esquema III que su formación podría provenir de la hidrólisis del grupo nitrilo de la N-ciano-o-nitroanilina (IX) formada durante la reacción.

Esquema III

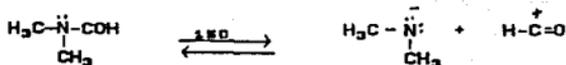


En otro experimento se pensó en disminuir el tiempo de reacción y usar como disolvente dimetilformamida anhidra para evitar la hidrólisis de N-ciano-o-nitroanilina (IX) eventualmente formada. La reacción se hizo a 150°C y 37 h de calentamiento; después de abrir la ampolleta y destilar a presión reducida la dimetilformamida, se extrajo el residuo con acetato de etilo y mediante las técnicas de cromatografía en columna y en capa fina sólo se logró identificar un producto de la mezcla compleja; el cual presentó los siguientes datos espectroscópicos:

En el IR. se detectó la presencia de N-H en 3400  $\text{cm}^{-1}$  debido a la vibración simétrica de N-H. en 3090  $\text{cm}^{-1}$  la vibración de tensión debida a =C-H. en 1510 y 1350  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la tensión asimétrica y simétrica del NO<sub>2</sub> respectivamente y en 2960  $\text{cm}^{-1}$  la vibración de tensión simétrica de CH<sub>3</sub>. Mientras que de RMF se observó una señal ancha en 7.85 ppm, en 6.35-8.1 ppm señal compleja de mezcla de aromáticos, en 2.85 ppm un doblete y en 2.72 ppm un singulete.

En el espectro de masas-gases del componente mayoritario presentó los fragmentos (m/e): 120, 119, 81 y 66 con ión molecular 166. Se propuso, de acuerdo con los datos obtenidos, la presencia de N,N-dimetil-o-nitroanilina (II) como parte de la mezcla.

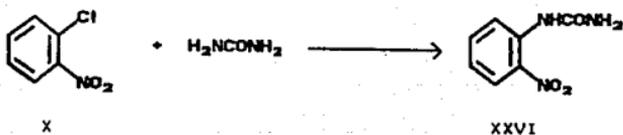
La formación de N,N-dimetil-o-nitroanilina (II) se propuso a partir de una sustitución nucleofílica aromática, por ataque del anión N,N-dimetilamina formado de un equilibrio de dimetilformamida a 150°C y a la presión de la ampolleta sellada que sería similar al comportamiento de hexametilfosforamida y trisaminometanos reportada por Gupton y colaboradores en que usan hexametilfosforamida para efectuar N,N-dimetilación de sustratos aromáticos que poseen sustituyentes electroattractores vía una sustitución nucleofílica aromática<sup>79</sup>. Ecuación 41.



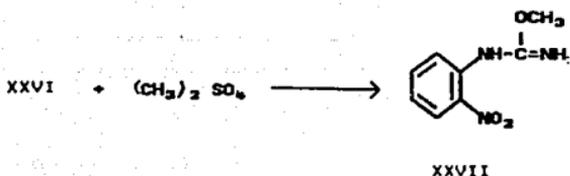
Ecuación 41

De los resultados obtenidos en el laboratorio se concluyó que la diferencia en la reactividad de la cianamida de sodio utilizada por Watts<sup>XP</sup> y la cianamida de calcio empleada por nosotros está determinada por el porcentaje de enlace iónico entre los cationes sodio y calcio y la cianamida. Este porcentaje es mayor para el ión sodio, por tanto la cianamida es más reactiva. Además el porcentaje de cianamida es del 55 al 60 % en el reactivo comercial; lo que hace necesario el empleo de condiciones de reacción más drásticas.

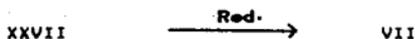
Yamamoto describió en 1983<sup>90</sup> la condensación de Ullmann de compuestos aromáticos con compuestos que tuvieran hidrógenos activos como imidas, amidas, aminas, fenoles, ácido benzoico y fenilacetileno con halogenuros de arilo en presencia de cobre u óxido de cobre I y II. Se estudió la posibilidad de obtener 2-aminobencimidazol que, según está descrito<sup>9d-9e</sup> reaccionaría con cloroformiato de metilo para dar carbendazim (XVIII) por una reacción de sustitución nucleofílica de o-cloronitrobenzenurea y/o tiourea para obtener N-o-nitrofenilurea (XXVI) o N-o-nitrofeniltiourea (XXVII) respectivamente; y una reacción posterior con sulfato de metilo obtendríamos N-o-nitrofenil-O-metilisourea (XXVIII) y N-o-nitrofenil-S-metilisotiourea (XXIX) que por reducción - ciclización produciría 2-aminobencimidazol (VII), como se muestra. Ecuaciones 42 a 44.



Ecuación 42.



Ecuación 43



Ecuación 44

Se hizo reaccionar o-cloronitrobenzono con urea y óxido de cobre II en dimetilformamida. La misma reacción se hizo con tiourea. Se calentaron las ampollas en un baño de aceite a 160° C y después de 15 h la descomposición de urea y tiourea antes de reaccionar con o-cloronitrobenzono posiblemente provocaron gases de forma tal que la presión se elevó y ocasionó la explosión de las ampollas por lo que no fue posible evaluar la reacción.

La reacción de o-cloronitrobenzenceno con urea o tiourea en presencia de óxido de cobre II, requiere de condiciones de reacción muy drásticas debido a la baja nucleofilidad de nitrógeno en urea y tiourea. En 1946 Singh y colaboradores reportaron la obtención de p-clorofenilcianamida a partir de N-p-clorofeniltiourea por tratamiento con acetato de plomo II <sup>21</sup>, por lo que se intentó obtener N-o-nitrofenilurea (XXVI) o N-o-nitrofeniltiourea (XXVII) mediante una reacción de sustitución nucleofílica a partir de o-nitroanilina (XXII) con urea, tiourea y tiocianato de potasio que se podría transformar a N-ciano-o-nitroanilina (IX) o bien a N-o-nitrofenil-O-metilisourea (XXVIII) y N-o-nitrofenil-S-metilisotiourea (XXIX) que después de una reducción - ciclización produciría 2-aminobencimidazol (VII).

En la tabla 3 se muestran las condiciones de reacción que se probaron.

Tabla 3.

o-nitroanilina	KCNS	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)
1.0	1.0	H <sub>2</sub> O/H <sup>+</sup>	90	16
1.0	1.0	H <sub>2</sub> O/Dioxano 3:1	90	18
1.0	1.2 <sup>a</sup>	H <sub>2</sub> O	90	5
1.0	1.2 <sup>b</sup>	H <sub>2</sub> O	90	3

a. Equivalentes de urea.

b. Equivalentes de tiourea.

En todos los casos se recuperó la materia prima. Para estas reacciones de sustitución nucleofílica de o-nitroanilina (XXII) con urea, tiourea e isotiocianato de potasio, la presencia del grupo nitro en posición orto respecto al grupo amino hace que la nucleofilidad del nitrógeno disminuya considerablemente y no ocurra la reacción como en el caso de la o-cloroanilina reportada por Singh<sup>61</sup>.

Debido a que no se tuvieron los resultados esperados mediante las reacciones de sustitución nucleofílica, se seleccionó la ruta que parte de cianamida de calcio para obtener carbendazim como la adecuada para obtener el producto a un costo más bajo, además se tomó en cuenta el hecho de que la o-fenilendiamina (I) podía obtenerse a partir de o-nitroanilina (XXII) mediante una reducción del grupo nitro por métodos químicos<sup>62-67</sup> o por métodos electroquímicos<sup>68</sup> y a su vez, la o-nitroanilina (XXII) podía obtenerse a partir de o-cloronitrobenzenceno (X) mediante una reacción de amonólisis con hidróxido de amonio<sup>62</sup>, lo que bajaría aún más el costo en la obtención del producto final.

En la obtención de o-nitroanilina (XXII) a partir de o-cloronitrobenzenceno (X) mediante una reacción de amonólisis, se adaptó el método de Cramer<sup>62</sup> y se obtuvieron los siguientes resultados:

- a) Al poner reaccionar o-cloronitrobenzenceno con un 100 % de exceso de hidróxido se amonio en presencia de sulfato de cobre y etanol a reflujo durante 17 h. Se recuperó la materia prima.
- b) En otro experimento se hicieron reaccionar o-cloronitrobenzenceno con 20 equivalentes de hidróxido de amonio, usando sulfato de cobre, etilenglicol y gotas de surfactante; la mezcla se calentó en autoclave a 120-5°C durante 8.5 h, obteniéndose sólo un 50% de o-nitroanilina y se recuperó el resto de la materia prima.
- c) En una ampollita sellada se hicieron reaccionar durante 22 h y a 150°C o-cloronitrobenzenceno (X), en etilenglicol con 20

equivalentes de hidróxido de amonio, usando sulfato de cobre como catalizador y un surfactante, obteniéndose o-nitroanilina en 93 % de rendimiento. La autenticidad de la o-nitroanilina obtenida se corroboró mediante una cromatografía en capa fina así como por sus constantes físicas comparada con una muestra auténtica de o-nitroanilina.

La o-fenilendiamina (I) se obtuvo mediante reducción de o-nitroanilina (XXII) por métodos químicos y electroquímicos como se menciona en la parte experimental. Con respecto a la reducción por métodos químicos, el mejor resultado se logró mediante la adaptación de la técnica de Mahood<sup>po</sup>, se usó como reductor hierro en polvo en medio ácido y en lugar de etanol al 50 % (como lo describe la técnica) se empleó n-propanol al 50 %, obteniéndose el producto de reducción como sulfato ácido de anilino en 90.3 % de rendimiento.

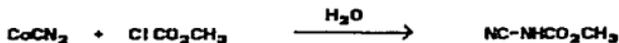
La sal ácida obtenida del producto de reducción puede emplearse como tal en la obtención de Carbendazim, debido a que la reacción de o-fenilendiamina con el cianocarbamato de metilo se hace a pH 2.

Para la reducción electroquímica se probaron diferentes condiciones de electrólisis como se muestra en la tabla 8 de la parte experimental. La construcción de la celda electroquímica con un vaso artesanal de cerámica fue decisivo para lograr el éxito de la reducción por este medio ya que se requiere de un tamaño de poro específico; pues cuando el poro es muy grande se tiene el problema de difusión del producto de reducción hacia el ánodo y éste se oxida nuevamente, o bien, cuando el poro es muy cerrado ofrece demasiada resistencia y no se alcanza la intensidad de corriente requerida en la electrólisis.

La completa reducción de o-nitroanilina (XXII) se logró mediante la electrólisis a corriente controlada y 50°C, empleando un ánodo de plomo y un cátodo de cobre y como electrolito soporte ácido sulfúrico al 25 %. La autenticidad de la o-fenilendiamina se comprobó al liberar la diamina de su sal de sulfato de anilinio y compararla con una muestra de o-fenilendiamina.

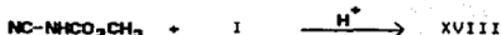
La ventaja que tiene la reducción electroquímica sobre los métodos químicos tradicionales es la poca contaminación del primero ya que en esos métodos se puede recircular el electrolito ajustando la concentración del ácido.

Durante las pruebas que se hicieron para obtener carbendazim a partir de la ruta seleccionada, se empezó a trabajar con la cianamida de calcio disponible y para ello fue necesario cuantificarla. El método descrito se basa en la formación del complejo de cianamida de plata (obtenido con nitrato de plata en medio amoniacal) y su titulación con solución estándar de tiocianato de potasio, sin describir la estequiometría de la reacción. Se encontró que la cianamida técnica de que disponíamos tenía una pureza de 55 % considerando el complejo  $AgNHCN$ . En base al porcentaje obtenido de cianamida de calcio se hicieron reacciones para obtener el carbendazim así, la cianamida de calcio se hizo reaccionar con cloroformiato de metilo en medio acuoso para obtener el cianocarbamato de metilo. Ecuación 45.



Ecuación 45

El cianocarbamato de metilo se hace reaccionar con o-fenilendiamina (I) en medio ácido para obtener carbendazim según lo describen las patentes. Ecuación 46.



Ecuación 46

Para las primeras reacciones de obtención de carbendazim, se adaptó lo descrito por Adams y colaboradores, <sup>46-47</sup> en la literatura de patentes; estos autores recomiendan para la primera reacción una relación molar de  $\text{ClCO}_2\text{CH}_3 - \text{CoCN}_2 - \text{H}_2\text{O}$  de 1.15 : 1.0 : 17.0 y una temperatura menor o igual a 45°C. Para la segunda reacción una relación molar de cianocarbamato de metilo- $\alpha$ -fenilendiamina de 2 : 1, a una temperatura de 100°C durante 30 min.

En los primeros experimentos, se obtuvieron rendimientos del producto del 30 al 40 %; por lo que se proc a tratar de tener un mejor control sobre la reacción de obtención de cianocarbamato de metilo.

#### Quantificación de cianocarbamato de metilo.

Para cuantificar el cianocarbamato de metilo formado se probaron las siguientes alternativas.

1. Se hizo reacción con cianamida de calcio y cloroformiato de metilo en agua a diferentes tiempos de reacción ( 5, 15, 30 y 45 min.), a una temperatura de 40-45 ° C. Se extrajo el producto formado con acetato de etilo, diclorometano o éter y después de evaporar el disolvente, se obtuvo en todos los casos un producto semisólido cuyo espectro de infrarrojo mostró a 2220  $\text{cm}^{-1}$  la banda correspondiente a la vibración  $\text{C}\equiv\text{N}$ , a 2100 una banda que se asignó a la vibración  $\text{N}=\text{C}=\text{N}$  y a 1840 la banda de vibración correspondiente al éster  $\text{COOCH}_3$ .

2. Se intentó cuantificar el cianocarbamato de metilo obtenido como se menciona en la parte experimental, para lo cual se determinó su máximo de absorción en U.V. Se sabe que es posible determinar cuantitativamente los componentes de una mezcla cuando estos tienen máximos de absorción diferente. El cianocarbamato de metilo y la solución de cianamida libre extraída con ácido acético absorben a 212 nm, por lo que se descartó el método.

3. La cromatografía de líquidos dio resultados muy variables, como se muestra en la tabla 9 de la parte experimental. En los cromatogramas obtenidos se observó variabilidad tanto en el número de componentes así como en el tiempo de retención y porcentajes de los componentes mayoritarios.

Para los cromatogramas I, IV, V y VI donde la diferencia fue el tiempo de reacción (45, 15, 30 y 60 min), el componente mayoritario de estos cromatogramas mostró un tiempo de retención de 2.99, 2.94, 2.59, 0.30 y porcentajes de 81.4, 48.39, 42.72, 55.49 respectivamente. Por otro lado el número de componentes fue de 6, 8, 6 y 3 respectivamente.

Para las fracciones obtenidas durante la separación en columna preparativa también se tiene mucha variabilidad como puede observarse en los cromatogramas VII a X-A; donde el número de componentes para la misma muestra inyectada después de 45 min (X y X-A) cambia de 4 a 6 componentes.

4. También se intentó hacer una separación del cianocarbamato de metilo en solución acuosa por cromatografía de líquidos de alta presión mediante una columna preparativa; se obtuvieron 15 fracciones de 0.5 ml cada una y después de evaporar el agua a presión reducida sobre un baño de agua-hielo, se obtuvieron muestras semisólidas, en las que se tenía mezcla de productos según lo revelan los datos obtenidos por cromatografía de líquidos, por lo que no fue posible determinar constantes físicas de las mismas.

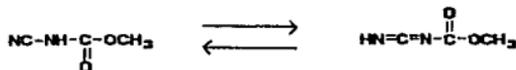
5. Por otro lado se consideró que la cuantificación de carbamatos puede efectuarse indirectamente mediante la determinación de amoníaco, dióxido de carbono y/o alcohol<sup>20</sup>, que se obtienen de su hidrólisis.

Para evaluar la posibilidad de cuantificar el cianocarbamato de metilo se hidrolizaron muestras en medio básico y el metanol desprendido por hidrólisis se separó por destilación y se recibió sobre una solución de dicromato de potasio en ácido sulfúrico, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. y el exceso de dicromato se determinó mediante una titulación potenciométrica con solución estándar de hierro (II). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 10 de la parte experimental.

En algunos experimentos (incisos b-e , tabla 10 de la parte experimental), el volumen de solución de Fe II gastado fue mayor al teórico y por tanto se consideró que el tiempo de oxidación fue insuficiente para la completa oxidación del alcohol. En otros experimentos (incisos f-g de tabla 10 en la parte experimental), con la adición de las primeras gotas de la solución valorante de Fe II se observó la caída de potencial; lo que indica que la oxidación del metanol fue hasta el dióxido de carbono. Debido a que no se encontraron las condiciones óptimas para la oxidación de metanol al ácido, se descartó la posibilidad de cuantificar el cianocarbamato por este método.

6. También se intentó cuantificar indirectamente el cianocarbamato de metilo a través de la hidrólisis del cianocarbamato en medio básico y cuantificación del metanol obtenido por cromatografía de gases. Los resultados obtenidos por este método no mostraron reproducibilidad y presentaron variaciones desde 50 a 80% por lo que también se descartó este método para la cuantificación.

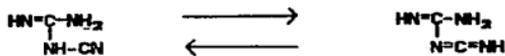
Por otro lado en los espectros de IR de diferentes muestras de cianocarbamato de metilo extraído de soluciones acuosas, la zona de 2100 a 2300  $\text{cm}^{-1}$  muestra 2 y 3 bandas; en lugar de sólo una correspondiente a la vibración CN en 2260  $\text{cm}^{-1}$  aprox. Se sabe que que cuando el nitrilo está conjugado con un doble enlace, la banda se desplaza hasta 2225  $\text{cm}^{-1}$  y la intensidad de la misma disminuye cuando se encuentran grupos que contienen oxígeno sobre el átomo que soporta el grupo nitrilo. La variabilidad de los espectros nos hizo pensar en una mezcla de productos; además de contar con el antecedente de la inestabilidad del intermediario, así como la formación de cianoguanidina a partir de cianamida libre. En base a lo anterior se dedujo que el cianocarbamato de metilo obtenido es una mezcla de las estructuras que se muestran en la ecuación 47.



Ecuación 47

que además esté parcialmente transformado a cianoguanidina (XXXX).

Así mismo la cianoguanidina puede ser la mezcla en equilibrio de los compuestos que se muestran en la ecuación 48.



XXX

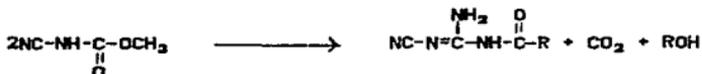
Ecuación 48.

De acuerdo con los espectros, las bandas en 2150-2100 y una banda débil en 1385  $\text{cm}^{-1}$  están de acuerdo con la vibración  $-\text{N}=\text{C}=\text{N}-$  presente en las estructuras propuestas. La presencia de cianoquanidina (XXX) se demostró cuando se aisló esta sustancia de la solución acuosa, al extraer cianamida libre con ácido acético y con agua a 60°C<sup>88</sup>.

Kaiser y Thurston estudiaron la descomposición de carbetoxicianamida, reportada anteriormente por Bassler en 1877<sup>87</sup>, observando que después de preparar la carbetoxicianamida en estado líquido empieza a precipitar un sólido del que los autores describieron como carbetoxicianamida de la que sólo reportan el análisis elemental.

En 1983 Hlawatschek y Gattow<sup>89</sup> reportaron nuevamente la descomposición y espectroscopía de cianocarbamato de metilo y etilo; preparados por acidificación de la sal de amonio correspondiente.

Ambos cianocarbamatos descomponen después de hidrolizarse a carbometoxicianamida y carbetoxicianamida, dióxido de carbono y el alcohol respectivo, como se muestra en la ecuación 49.



Ecuación 49.

Estas reacciones, según la experiencia obtenida en el laboratorio suceden gradualmente llegándose en un tiempo variable a la conversión total del cianocarbamato de metilo a la carbetoxicianamida, por lo que no es posible cuantificarla.

Ante la imposibilidad de cuantificar el cianocarbamato de metilo obtenido en la primera reacción, se procedió a efectuar el proceso de optimización de la síntesis de carbendazim y a determinar el rendimiento de la reacción con base a la o-fenilendiamina (I).

Como se mencionó anteriormente, el método Simplex de optimización se usa para explorar la respuesta de un sistema ante el cambio de n variables con el objeto de determinar tan rápido como sea posible, los valores adecuados de las variables para tener (en este caso) un rendimiento máximo en la obtención de carbendazim. El método consiste en seleccionar un número n de variables en el sistema (en este caso una reacción), y efectuar n+1 experimentos; en donde todas las variables se modifican gradualmente en cada nuevo experimento y de esta manera se obtiene un valor para cada una de las variables que proporcione un rendimiento óptimo de la reacción.

Para iniciar el proceso de optimización se seleccionaron cinco variables que se enlistan a continuación:

1. Cantidad de cloroformiato de metilo
2. Cantidad de agua
3. Tiempo para la formación de cianocarbamato de metilo
4. Temperatura para la formación de cianocarbamato de metilo
5. Tiempo de reacción entre el cianocarbamato de metilo y o-fenilendiamina.

Se mantuvieron constantes la temperatura de reacción de cianocarbamato de metilo con o-fenilendiamina, cantidad equivalente de cianamida de calcio y la relación equivalente de cianamida de calcio a o-fenilendiamina.

Se asignó un valor inicial a las variables seleccionadas y se fijó el intervalo en que podían variar, con base en lo descrito en las patentes de síntesis de carbendazim y en la experiencia que se tenía hasta el momento sobre la reacción.

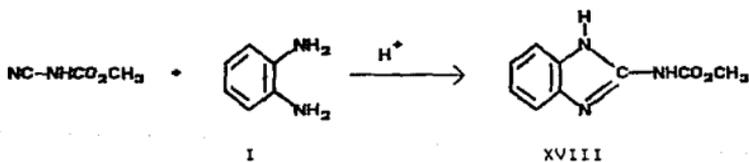
Los valores iniciales y el intervalo respectivo en cada una se muestran en la tabla 4.

Tabla 4.

Reacción I

$\text{CoCN}_2 + \text{ClCO}_2\text{CH}_3$	$\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$	$\text{NC-NHCO}_2\text{CH}_3$
Variable	Valor inicial	Intervalo
$\text{ClCO}_2\text{CH}_3$	1.15 eq.	1.15 - 1.95
$\text{H}_2\text{O}$	20.0 eq.	20 - 35
tiempo	15 min.	15-30 min.
temperatura	45°C	45-55°C

Reacción II



Variable	Valor inicial	Intervalo
$\text{CaCN}_2/\text{o.f.d.}$	2.0 eq.	2.0 - 4.0 eq.
tiempo	1 h.	1.0 - 1.5 h
Temperatura	85°C	85 - 95 °C
o-fenilendiamina	1.0 eq.	cte.

En la tabla 5 se muestran los valores empleados para cada variable en los 6 experimentos iniciales así como el rendimiento obtenido en cada experimento.

TABLA 5.

Exp.	CaCN <sub>2</sub> (eq.)	CFM <sup>a</sup> (eq.)	H <sub>2</sub> O (eq.)	o.f.d. <sup>b</sup> (eq.)	t <sub>1</sub> (min)	T <sub>1</sub> (°C)	t <sub>2</sub> (min)	YR
1	1.0	1.31	28.1	0.47	15	45	45	49.47
2	1.0	1.5	35.0	0.49	30	40	60	35.48
3	1.0	1.15	30.0	0.49	60	50	75	54.16
4	1.0	1.31	21.1	0.49	15	45	75	56.20
5	1.0	1.76	30.0	0.49	45	50	90	48.43
6	1.0	1.31	21.1	0.49	15	45	90	55.0
7	1.0	1.94	17.1	0.49	30	54	90	40.24

a. CFM = cloroformiato de metilo.

b. o.f.d. = o-fenilendiamina.

De acuerdo con el método simplex, debe descartarse uno de los puntos ( el de menor rendimiento). A continuación se describe el procedimiento que se siguió para descartar el peor experimento y calcular los valores de las variables en el nuevo experimento: (ver tabla 6) según Chubb y colaboradores<sup>7d</sup>.

1. Se ordenan en forma creciente los rendimientos obtenidos.
2. Se calcula la diferencia entre el peor punto (experimento 2) y la media aritmética de los cinco puntos restantes (columna 2).
3. Se calcula la media aritmética entre los dos peores puntos (experimentos 2 y 5) y se hace la diferencia con la media aritmética de los cuatro puntos restantes (columna 3). y así sucesivamente hasta llegar a la columna 6 en que se tiene la diferencia entre el mejor punto (experimento 4) y la media aritmética de los cinco puntos restantes. Tabla 6.

Tabla 6.

	Col 1	Col 2	Col 3	Col 4	Col 5	Col 6
Exp.	%R.					
2	35.48	35.48				
5	48.43		41.96			
1	49.47			44.46		
3	54.16				46.88	
6	55.0					48.51
4	56.2					

M.Aritmética: 52.65 53.71 55.12 55.6 56.2  
 Diferencia: 17.17 11.75 10.66 8.71 7.69

4. Se elige la mayor diferencia obtenida (17.17, columna 2) y con esta base se descarta el experimento 2 con rendimiento de 35.48 %.

5. Para obtener los valores de las variables del nuevo experimento, se uso la forma simple del método:

$$V_n = 2M - V_d.$$

$V_n$  : Vértice nuevo

M : Promedio de los puntos retenidos

$V_d$  : Vértice descartado.

Entonces descartando el experimento 2 :

$$V_n \text{ CFM} = 2 (1.368) - 1.5 = 1.236$$

$$V_n \text{ H}_2\text{O} = 2 (26.07) - 35 = 17.12$$

$$V_n \text{ t}_1 = 2 (30) - 30 = 30$$

$$V_n \text{ T}_1 = 2 (47) - 40 = 54$$

$$V_n \text{ t}_2 = 2 (75) - 60 = 90$$

Donde CFM. es la cantidad equivalente de cloroformato de metilo.  
 $H_2O$  es la cantidad equivalente de agua.

$t_1$  y  $t_2$  son los tiempos (min), de las reacciones I y II respectivamente.

$T_1$  es la temperatura en  $^{\circ}C$ . de la reacción I.

Con los puntos obtenidos se hizo el experimento 7, obteniéndose un rendimiento de 40.24%, tabla 5 y de esta forma se construyó una tabla con las relaciones equivalentes empleadas y los resultados obtenidos.

Después de aproximadamente 60 experimentos y hacer variación en la relación equivalente de reactivos, disolvente, tiempo de reacción, tiempo de adición de reactivos, orden de adición, temperatura de reacción, temperatura de adición de los reactivos pH de la reacción; se muestran en la tabla 7 los mejores resultados obtenidos.

TABLA 7.

CaCN <sub>2</sub>	CFM	H <sub>2</sub> O	o.f.d.	T <sub>1</sub> ( $^{\circ}C$ )	t <sub>1</sub> (min.)	%R.
3.4	4.42	71.4	1.0	45	75	61.6
3.62	4.16	76.0	1.0	45	75	62.3
4.26	3.6	89.5	1.0	45	75	62.7
3.69	4.76	82.7	1.0	45	75	63.7
4.95	5.04	94.2	1.0	45	60	67.8
4.2	4.5	65.8	1.0	15	60	61.4
4.95	5.04	94.2	1.0	20	45	69.3
2.0	2.2	34.0	1.0	45	30	52.8
2.0	2.3	54	1.0	45	30	52.3

De la tabla anterior se observa que el rendimiento máximo es del 69 % , pero la relación equivalente de cianamida de calcio-fenilendiamina es de 5:1, y es conveniente lograr mejores rendimientos con una relación equivalente de cianamida de calcio-fenilendiamina menor y lograr con ello la obtención de carbendazim a un costo más bajo.

La compañía BASF de México hizo llegar a nuestras manos una muestra de 500 g de cianamida de calcio. En vista de que la cuantificación de cianamida por el método descrito anteriormente (formación del complejo de plata en medio amoniacal, seguido de una titulación con tiocianato de potasio, descrito en la pág. de parte experimental), proporcionó datos incongruentes, mostrando un contenido de cianamida mayor de 100 % en la muestra nueva, para aclarar la estequiometría del complejo se prepararon complejos de plata a partir de la cianamida que se había empleado en los experimentos anteriores y la muestra nueva. Al cuantificar la plata en ambos complejos se encontró el mismo porcentaje en los dos complejos (84 %). Con base en los datos obtenidos se concluyó que el complejo formado es  $Ag_2(NCN)$  ; con un porcentaje teórico de plata de 84.3 y no el complejo que se había considerado ( $AgNH_2CN$  ) ; donde el contenido de plata teórico es de 72.5 %. Calculando nuevamente el número de equivalentes de cianamida de calcio en la columna de la tabla 5 se tiene:  $CaCN_2$ : 1.7, 1.81, 2.13, 1.85, 2.48, 2.11, 2.48, 1.0 y 1.0. Donde la relación equivalente de cianamida de calcio-o-fenilendiaminaes de 2.5:1.0 y la relación equivalente de cloroformiato de metilo - cianamida de calcio es de 2.0:1.0.

Con base en los experimentos efectuados para obtener carbendazim; se modificaron algunas variables de la primera reacción (obtención del cianocarbamato) como fueron:

1. Control de la temperatura durante la adición del cloroformiato de metilo.
2. Temperatura de reacción durante la formación del intermediario y.
3. Tiempo de reacción.

Estas modificaciones se hicieron primero con reacciones a partir de 2 g de cianamida de calcio y después de obtener resultados satisfactorios, se hicieron reacciones con 40 g de cianamida de calcio. Con los cambios anteriores se logró obtener carbendazim con un rendimiento de 83 %.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión, se tomaron en un aparato Fisher - Jones y no están corregidos. La pureza de los productos y el progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, utilizando cromatoplaques Merck de sílica gel 60F 254 y como reveladores una lámpara de luz ultravioleta UVS. II y vapores de yodo. La purificación de los compuestos se llevo a cabo por cromatografía en columna y se efectuaron en sílica gel 60 Merck (70-230 mallas ASTM).

Los espectros de infrarrojo se corrieron en un aparato Perkin Elmer 599 B.

Los espectros de RMF en un aparato Varian 120 EM-390. Se uso cloroformo deuterado como disolvente. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm), referidas al tetrametilsilano como referencia interna.

La cromatografía de gases en un cromatógrafo Perkin Elmer 3920 equipado con un detector de ionización de flama y una columna empacada con fase estacionaria Carbowax 1540, diámetro interno de 1/8 " y 6 ft. de longitud.

La cromatografía de líquidos de alta resolución en un cromatógrafo modular Waters, con una columna Microbondapak  $C_{18}$  y como fase móvil acetinitrilo-agua 50:50 v/v a flujo de 1ml/min y un detector de índice de refracción.

Obtención de o-nitroanilina (XXII) a partir de o-cloronitrobenzeno (X).

Se adaptó el procedimiento descrito por Cramer<sup>22</sup>. Se hicieron reaccionar en una ampollita sellada 0.2075 g ( $1.32 \times 10^{-3}$  moles) de o-cloronitrobenzeno (X), 9 ml de hidróxido de amonio concentrado, 0.3 g ( $1.87 \times 10^{-3}$  moles) de sulfato de cobre, 2 ml de etilenglicol y una gota de surfactante. La ampollita se calentó en un baño de aceite a  $150^{\circ}\text{C}$  durante 22 h. Se abrió la ampollita después de enfriar en hielo seco, se filtró al vacío la o-nitroanilina. Se obtuvieron 170 mg de o-nitroanilina, 93 % de rendimiento.

Obtención de ó-fenilendiamina (I).

1. Experimentos para la reducción de o-nitroanilina (XXII).

a) Con hierro en medio ácido.

Se adaptó la técnica de Mahood<sup>20</sup> como sigue: En un matraz de 50 ml. de dos bocas con condensador de reflujo se hicieron reaccionar 1.0 g. ( $7.24 \times 10^{-3}$  moles) de o-nitroanilina (XXII), 1.21 g. (0.0217 moles) de hierro en polvo, 9 ml. de propanol al 50% y se calentó la mezcla de reacción en un baño de agua hasta ebullición y se adicionó lentamente una solución de ácido clorhídrico en propanol (0.5 ml. de ácido clorhídrico concentrado en 2 ml. de propanol al 50%): se dejó la mezcla de reacción a reflujo y con agitación magnética durante 2 hrs. Transcurrido ese tiempo se suspendió el calentamiento y se adicionó a la mezcla de reacción caliente una solución alcohólica de hidróxido de potasio al 15% hasta  $\text{pH}=9$ , se eliminó por filtración el hierro y se lavó con propanol al 50%. Al filtrado se adicionó ácido sulfúrico 6N hasta precipitar el sulfato de ó-fenilendiamina. Se enfrió la mezcla a  $25^{\circ}\text{C}$  y se filtró al vacío, el producto se lavó con propanol y se secó, obteniéndose 1.99 g de la sal de anilinio que corresponde al 90.3 % de rendimiento.

b) Con zinc en medio básico.

En un matraz de 50 ml de dos bocas, adaptado con refrigerante en posición de reflujo, se hicieron reaccionar 1.0 g ( $7.24 \times 10^{-3}$  moles) de o-nitroanilina (XXII) en 3 ml de etanol y 0.6 ml de hidróxido de potasio al 20% ; según lo describe Martín<sup>21</sup>, la mezcla se agitó y se calentó en un baño a 50°C, se adicionó en pequeñas porciones 1.40 g (0.0214 moles) de zinc en polvo terminada la adición se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2.5 h añadiendo 2 ml más de hidróxido de potasio al 20% y 0.5 g de zinc, se enfrió la mezcla de reacción y se filtró al vacío. Se evaporó el etanol y en el sólido resultante se observó aún materia prima sin reducir.

c) Con hidrosulfuro de sodio.

En un matraz Erlenmeyer se colocaron 6 g (0.0249 moles) de sulfuro de sodio, 2.1 g de bicarbonato de sodio y 10 ml de agua; la mezcla se calentó a 60-70°C durante 1h. Después de separar el sólido formado por filtración se obtuvo la solución de hidrosulfuro de sodio.

A 1 g ( $7.23 \times 10^{-3}$  moles) de o-nitroanilina (XXI), 1 ml de agua y 6 ml de propanol al 50% a ebullición en un matraz de 50 ml adaptado con refrigerante; se adicionó lentamente 4 ml de la solución de hidrosulfuro de sodio. Se dejó la mezcla de reacción a reflujo durante 2h, se adicionaron 6 ml más de la solución de hidrosulfuro de sodio y se dejó a reflujo durante 4.5 h más. Este proceso dio lugar a la recuperación de la materia prima.

d) Con polisulfuro de sodio.

En un matraz de 100 ml de dos bocas adaptado con refrigerante, se pusieron a reaccionar 1.0 g ( $7.24 \times 10^{-3}$  moles) de o-nitroanilina (XXII) en 22 ml de n-propanol al 50% y se adicionó una solución de polisulfuro de sodio preparada mediante la disolución de azufre en hidróxido de sodio. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 6 h. Este proceso dio lugar a la recuperación de la materia prima.

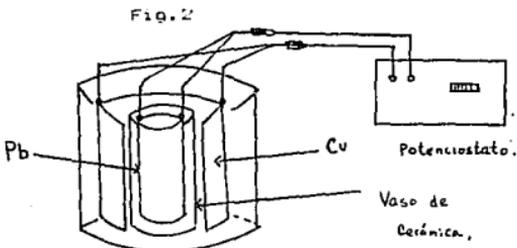
e) Reducción Electroquímica.

Se construyó una celda electroquímica con un vaso de precipitados de 500 ml, un vaso artesanal de cerámica, empleando como electrodos un cátodo de cobre y un ánodo de plomo. Fig. 2, como una adaptación del proceso descrito por Udupa<sup>28</sup>.

En el vaso poroso de cerámica se colocaron 80 ml de ácido sulfúrico al 25%, se colocaron los electrodos (el ánodo dentro del vaso de cerámica y el cátodo en el vaso de precipitados, ver fig. 2) Se hicieron las conexiones necesarias con el potencióstato y se pasó una corriente catódica de -0.3 Amp. durante 10 min: con el objeto de electrolizar algunas sustancias presentes en el catolito.

Se pasó una corriente de -0.9 Amp. y se empezó a adicionar lentamente una solución de 0.76 g ( $5.5 \times 10^{-3}$  moles) de o-nitroanilina en 4 ml de metanol. Se calentó la mezcla de reacción a 50 - 60 °C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, después de 4.25 h de mantener la misma intensidad de corriente (-0.9 Amp). se detectó que ya no había materia prima. Se dejó durante 30 min más la electrólisis y posteriormente se paró la reacción.

Se tomó aproximadamente la mitad del volumen de la reacción de electrólisis y se basificó con hidróxido de potasio hasta pH=9, enseguida, se hizo una extracción con acetato de etilo, se evaporó el disolvente y se cristalizó la o-fenilendiamina de acetato de etilo-hexano. Una cromatografía en capa fina del producto obtenido demostró un 100% de conversión y la autenticidad del producto obtenido.



En la tabla 8 se muestran las condiciones de electrólisis que se probaron durante la reducción electroquímica.

Tabla 8.

Electrolito	Anodo	Cátodo	A (Amp)	V (Volts)	t (h)	T (°C)
1. NaOH 2%	Pb	Cu	0.7	--	3	60
2. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 20%	Pb	Cu	0.7	--	4	40
3. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 20%	Pb	Pb	0.7	--	3.5	20
4. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 25%	Pb	Hg	--	-1.5	8	20
5. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 25%	PL	Hg	--	-1.0	12	20
6. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 25%	PL	Cu	0.9	--	7.5	50

Sólo bajo las condiciones de reacción de 6 se logró la reducción completa de *o*-nitroanilina (XXII) a *o*-fenilendiamina (I), en las condiciones de reacción 1 a 5 se tuvieron problemas de difusión del producto reducido hacia el ánodo o bien problemas de resistencia debidas al tamaño de poro del material empleado en la celda.

#### Determinación de la pureza de cianamida de calcio.

Se empleo una adaptación de la técnica descrita por Shinsuke<sup>79</sup>. En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se pesó una muestra de 2 a 3 g de cianamida de calcio (grado técnico), se adicionó un volumen conocido de ácido acético 1 N (aprox. 100 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se adicionó más ácido acético de tal forma que el pH al final de la extracción fue de 5. Se filtró la mezcla al vacío para eliminar el residuo sólido. Se tomó una alícuota de 5 ml del filtrado para cuantificar la cianamida; se adicionaron dos gotas de fenolftaleína, se neutralizó con solución de hidróxido de potasio al 10-15% y se adicionó ácido nítrico 1 N, seguido de una solución de nitrato de plata e hidróxido de amonio concentrado; obteniéndose así un precipitado amarillo paja de cianamida de plata, el cual se filtró por gravedad\*, se disolvió con ácido nítrico 1N, se añadió 1 ml de solución de alumbre férrico y se tituló con una solución valorada de tiocianato de potasio.

\* Para asegurar que la precipitación de la cianamida de plata fue completa, se añadió un exceso de solución de nitrato de plata al filtrado y no se formó más precipitado de cianamida de plata.

### Obtención de cianocarbamato de metilo.

A 2.0 g (1.07x10<sup>-2</sup> moles) de cianamida de calcio, 8 ml (0.44 moles) de agua, en un matraz de 50 ml de dos bocas adaptado con refrigerante y con embudo de adición se añadieron lentamente 1.6 ml (1.96 g, 2.07x10<sup>-2</sup> moles) de cloroformiato de metilo. Al término de la adición, se calentó el baño de agua a 45 - 50 °C y a esta temperatura se mantuvo durante 45 min. Se enfrió la mezcla de reacción en baño de hielo-agua, se filtró el sólido al vacío y se lavó con dos ml de agua destilada y se desechó el residuo sólido. En el filtrado quedó el cianocarbamato de metilo el cual se hace reaccionar posteriormente con o-fenilendiamina.

Se modificaron las condiciones de reacción anteriormente descritas:

-Variación en las relaciones molares de agua-cianamida de calcio-cloroformiato de metilo.

-Temperatura de reacción, temperatura de adición y tiempo de reacción.

Para aislar el cianocarbamato de metilo, se hicieron extracciones con éter etílico y acetato de etilo; se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y posteriormente se evaporó el disolvente a sequedad con ayuda del rotavapor. En todos los casos se obtuvo una muestra semisólida y el comportamiento de la muestra al tratar de tomar punto de fusión fue siempre diferente dependiendo de las condiciones de reacción.

Quantificación del cianocarbamato de metilo.

1. La longitud de onda de absorción máxima en U.V en solución acuosa a la que absorbe el cianocarbamato de metilo fue de 212 nm, al igual que la cianamida libre; por lo que se desechó este método.

2. Mediante hidrólisis del cianocarbamato de metilo.

En un matraz de 50ml adaptado con refrigerante, se pusieron 5 ml del filtrado de cianocarbamato de metilo, se adicionaron 15 ml de ácido acético 1M; se agitó la mezcla y se calentó a reflujo durante 4.5 h. Se tomó una alícuota de 5 ml y se le hizo el mismo tratamiento que se describió para la determinación de cianamida. El porcentaje obtenido por este método fue de 40-45 %, por lo que se descartó esta técnica.

3. Por cromatografía de líquidos de alta presión.

Mediante una columna preparativa, se obtuvieron 15 fracciones de 0.5 ml cada una y posteriormente se inyectaron algunas de las muestras al cromatografo, obteniéndose los resultados que aparecen en la tabla 9.

Tabla 9.

I		II		III	
T.R.	% A.	T.R.	% A.	T.R.	% A.
0.30	1.21	2.41	21.97	2.04	15.51
0.60	3.62	3.01	53.25	2.36	4.39
2.99	81.14	3.79	12.6	2.61	31.04
3.69	10.31	6.12	1.57	2.79	17.1
4.64	2.13	6.77	1.11	2.94	25.6
6.77	1.60			3.41	6.16

IV	
T.R.	% A.
2.09	17.32
2.41	2.28
2.60	24.85
2.94	48.39
3.42	0.98
4.20	0.65
7.33	1.28
8.70	3.46

V	
T.R.	% A.
1.93	10.4
2.33	2.52
2.59	42.72
2.81	17.42
2.93	22.06
3.51	4.87

VI	
T.R.	% A.
0.30	55.49
3.17	37.33
3.94	7.19

VI - A	
T.R.	% A.
0.44	3.42
2.44	3.50
3.0	55.0
3.70	14.55
4.62	23.53

VII	
T.R.	% A.
0.63	5.90
2.76	63.55
2.98	17.05
3.64	13.49

VIII	
T.R.	% A.
2.79	78.24
2.97	18.15
3.50	3.61

IX	
T.R.	% A.
2.75	77.41
2.98	18.53
3.50	4.06

X	
T.R.	% A.
2.70	54.16
3.00	13.80
3.58	31.25
14.74	0.784

X - A	
T.R.	% A.
0.69	8.89
2.72	31.68
3.0	12.54
4.94	43.83
29.99	1.90
32.13	1.17

donde T.R., es el tiempo de retención y % A, es el porcentaje de área bajo la curva.

I. Intermediario extraído con acetato de etilo.

II. Intermediario en solución acuosa.

III. 45 min de reacción con cloroformiato de metilo después de haber extraído con agua durante 3 h cianamida libre de la mezcla comercial.

IV. 15 min. de reacción y extracción del intermediario con acetato de etilo.

V. 30 min. de reacción y extracción con acetato de etilo.

VI. 60 min de reacción y extracción con acetato de etilo.

VI-A. Muestra VI inyectada 30 min después.

VII -X Diferentes fracciones obtenidas durante la separación en columna preparativa.

X-A Muestra X inyectada después de 45 min.

4. Por cuantificación de metanol obtenido de la hidrólisis del cianocarbamato de metilo .

A partir de 2 g ( $8.73 \times 10^{-3}$  moles) de cianamida de calcio, 0.81 ml (0.01 moles) de cloroformiato de metilo y 4 ml de agua se obtuvo el cianocarbamato de metilo (como se describió anteriormente). En un matraz de 25 ml, adaptado con refrigerante se hidrolizó el cianocarbamato de metilo con 0.54 g de hidróxido de potasio; la mezcla se dejó a reflujo durante 30 min y posteriormente se destiló el metanol (producto de la hidrólisis) el cual se recibió sobre una solución de concentración conocida de dicromato de potasio en medio ácido. El tiempo de oxidación del alcohol se hizo a diferentes tiempos de reacción y el exceso de dicromato de potasio se determinó por potenciometría mediante su valoración con Fe II. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 10.

Tabla 10.

Resultados obtenidos en la cuantificación de metanol mediante titulación por retroceso del dicromato de potasio con hierro II.

	ml. de Fe (II) Teóricos.	ml. de Fe (II) obtenidos.
a) Blanco	8.5	8.4
b) Estandar de MeOH	4.0	11.8
c) 30 min. de reflujo *	4.0	7.0
d) 45 min. de reflujo	4.0	7.4
e) 60 min. de reflujo	4.0	7.1
f) 2 h de reflujo	4.0	0.2
g) 3 h de reflujo	4.0	0.2

\* En los incisos c-f corresponde al tiempo de reflujo de la mezcla metanol-dicromato-ácido sulfúrico; para el blanco y el estándar el tiempo de reflujo fue de 30 min.

### Obtención de carbendazim (XVIII).

Se adaptó la técnica descrita en diferentes patentes<sup>40-55</sup>.

En un matraz de 3 bocas de 100 ml adaptado con refrigerante y embudo de adición se puso a reaccionar 1g ( $9.2 \times 10^{-3}$  moles) de o-fenilendiamina (I) y se adicionó lentamente 16 ml de filtrado que contenía el cianocarbamato de metilo, (previamente preparado a partir de 4.6 g de cianamida de calcio, 12 ml de agua y 3.1 ml de cloroformiato de metilo, como se describió anteriormente); adicionando a la vez ácido clorhídrico concentrado para mantener el pH de la mezcla entre 2 y 3. Al término de la adición se calentó la mezcla de reacción a reflujo (90 °C) y se continuó agitando durante 60 min. Posteriormente se enfrió la mezcla y se filtró el producto al vacío; lavándose con pequeñas porciones de agua fría. Se secó el sólido, se obtuvieron 0.9g, 51% de rendimiento del producto.

Con el objeto de mejorar el rendimiento de la reacción se hicieron aproximadamente 60 experimentos a los cuales se variaron las condiciones de reacción de acuerdo al método Simplex<sup>76-77</sup>.

Las variables que se modificaron fueron:

Para la primera reacción:

- concentración de cloroformiato de metilo
- concentración de agua
- tiempo de adición
- tiempo de reacción

-temperatura. Y para la segunda reacción:

- tiempo de adición
- temperatura de adición
- tiempo de reacción
- temperatura de reacción y
- pH.

De acuerdo con Miklos<sup>92</sup>, se trató de obtener carbendazim (XVIII) a partir de o-fenilendiamina (I) y el ciano-N-carboximetil carbamato de metilo .

#### Obtención de ciano N-carboximetil carbamato de metilo .

En un matraz de 50 ml de dos bocas adaptado con refrigerante, se pusieron a reaccionar 2.3 g (0.014 moles ) de cianamida de calcio, 6 ml (0.33 moles ) de agua y se adicionaron lentamente 3ml (3.66 g, 0.038 moles) de cloroformiato de metilo , se agitó la mezcla de reacción y se calentó la mezcla a 40 - 45°C en un baño de hielo durante 30 min. Se filtró el sólido formado junto con el residuo de la cianamida de calcio y se separó el producto dicarboxilado mediante su disolución en acetona.

#### Obtención de carbendazim (XVIII).

En un matraz de 50 ml de 2 bocas , adaptado con refrigerante , se pusieron a reaccionar 0.4748 g ( $4.39 \times 10^{-3}$  moles) de o-fenilendiamina (I), se adicionó lentamente el ciano-N-carboximetilcarbamato de metilo en acetona (como se obtuvo de la reacción anteriormente descrita), se añadió ácido clorhídrico concentrado para tener un pH de 2 y se calentó la mezcla de reacción a reflujo del disolvente (49 °C). Después de 5 h de reacción a reflujo se suspendió el calentamiento . Mediante esta técnica se recuperó la materia prima.

### Determinación de la pureza de carbendazim.

Se adaptó la técnica del hebenozol<sup>PS</sup>. Se preparó una solución de ácido perclórico de la siguiente manera: En un matraz aforado de 100 ml se pusieron 1.1 ml de ácido perclórico, 50 ml de ácido acético glacial y 3 ml de anhídrido acético, se enfrió la mezcla y se adicionó ácido acético glacial hasta completar 100 ml. La solución se dejó durante un día y posteriormente se tituló con biftalato de potasio (previamente secado a la estufa a 120 °C durante 2 h).

Una muestra previamente secada y pesada de carbendazim, se disolvió en 25 ml de ácido acético glacial, se adicionaron 2 gotas de indicador cristal violeta y se tituló con la solución de ácido perclórico, hasta que el color violeta del indicador cambió a verde. Se restó el volumen de ácido perclórico gastado por un blanco de 25 ml de ácido acético glacial.

Para efectuar los cálculos se determinó la equivalencia existente de solución de ácido perclórico por mg de carbendazim.

Ejemplo. Para una solución de ácido perclórico 0.1N:  
entonces se tiene que: 1 ml HClO<sub>4</sub> 0.1 N = 19.1 mg de carbendazim.

La pureza del Carbendazim obtenido por esta ruta es de 98.5 a 100%.

## Experimentos para la obtención de N-ciano-o-nitroanilina (IX)

1. En un matraz de 50 ml adaptado con refrigerante , se pusieron a reaccionar 1.22 g ( $7.74 \times 10^{-3}$  moles) de o-cloronitrobenceno (X), 2.23 g ( $1.5 \times 10^{-2}$  moles) de cianamida de calcio en 9 ml de dimetil formamida, se agitó la mezcla de reacción y se calentó a reflujo; se siguió la reacción por cromatografía en capa fina y después de 4.5 h de reacción, se observó mucha materia prima sin reaccionar, por lo que se suspendió el calentamiento recuperándose la materia prima.

2. La misma reacción se intentó en ampollita. En una ampollita sellada se colocaron 0.5 g ( $3.17 \times 10^{-3}$  moles) de o-cloronitrobenceno (X), 0.52 g ( $3.6 \times 10^{-3}$  moles) de cianamida de calcio, 2.5 ml de etilenglicol, 2 ml de agua, 1 gota de emulsificante y cuerpos de ebullición. Se calentó la ampollita en baño de aceite a  $120^{\circ}\text{C}$ , durante 21 h. Se abrió la ampollita después de enfriarse en hielo seco; se tomó punto de fusión al sólido formado en la pared de la ampollita y no fundió a  $270^{\circ}\text{C}$ . Cuando se filtró el residuo sólido de cianamida de calcio y se lavó con 2 ml de agua. Se hizo cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción y tanto en el filtrado como en los residuos sólidos se detectó o-cloronitrobenceno. Se intentó la separación de la mezcla por cromatografía en columna con una mezcla de hexano-acetato de etilo (5:1), observándose que desde las primeras fracciones se tenía aún la mezcla compleja por lo que se abandonó la separación.

3. Se probó la reacción anteriormente descrita, también en ampollita, aumentándose la temperatura de reacción de  $120$  a  $150^{\circ}\text{C}$  y el tiempo de 21 a 63 h de reacción. Se abrió la ampollita después de enfriar en hielo seco y por cromatografía en capa fina se detectaron: o-cloronitrobenceno, o-nitroanilina y tres subproductos más en pequeñas cantidades que no fueron identificados.

Experimentos para la obtención de N-o-nitro fenil tiourea (XXVII).

En un matraz de 100 ml adaptado con refrigerante se pusieron a reaccionar 1 g ( $7.23 \times 10^{-3}$  moles) de o-nitroanilina (XXII), 6 ml de agua, 2 ml de dioxano, 2 gotas de emulsificante. Se calentó la mezcla de reacción a  $40^{\circ}\text{C}$  y enseguida se adicionaron lentamente 0.9 g ( $9.26 \times 10^{-3}$  moles) de isotiocianato de potasio y 0.6 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo y se dejó durante toda la noche; después de 18 h de reacción se suspendió el calentamiento, este procedimiento dio lugar a la recuperación de la materia prima. El mismo resultado se obtuvo cuando se hizo la reacción en agua y medio ácido a  $90^{\circ}\text{C}$  y durante 16 h de calentamiento.

## CONCLUSIONES

Con base en la evaluación de costos de materias primas de las diferentes rutas de obtención de Carbendazim se eligió la ruta que parte de cianamida de calcio, cloroformiato de metilo, o-fenilendiamina y que emplea como único disolvente agua para la síntesis de Carbendazim.

1. Se logró encontrar las condiciones de reacción óptimas para obtener Carbendazim en 82% de rendimiento; en el proceso de optimización se empleó el Método Simplex.
2. Con el objeto de disminuir los costos de producción se logró obtener o-fenilendiamina en altos rendimientos mediante la reducción de o-nitroanilina por métodos químicos y electroquímicos. La sal ácida obtenida del producto de reducción puede emplearse como tal en la obtención de Carbendazim. Se diseñó y construyó una celda electroquímica, con cerámica artesanal para adaptar el proceso descrito por Udupa<sup>28</sup>.
3. Se obtuvo o-nitroanilina en 93 % de rendimiento a partir de o-cloronitrobenceno mediante una reacción de amonólisis.
4. La cianamida de calcio no es suficientemente nucleofílica para reaccionar con o-cloronitrobenceno y producir N-ciano-o-nitroanilina.
5. El calentamiento de o-cloronitrobenceno con cianamida de calcio en dimetilformamida en ampollita sellada a 150°C, produjo N,N-dimetil-o-nitroanilina debido a una ruptura C-N en dimetilformamida.
6. La presencia del grupo nitro disminuye la nucleofilidad del grupo amino en o-nitroanilina al grado de hacer imposible la reacción con urea y tiourea.

## BIBLIOGRAFIA

1. P.N. Preston; Chemical Reviews. 74, 279-314 (1974).
2. P.N. Preston; Chemical Reviews. 72, 627-677 (1972)
3. Kruse, L.I., Ladd, D.L., Harrsch, P.B., McCabe, F.L., Shau-Ming Mong., Faucette, L. and Johnson, R.; J. Med. Chem. 32, 409-417 (1989)
4. Massa, S., Di Santo, R and Artico, M; J. Heterocyclic, Chem. 27, 1131 (1990)
5. Hein, D. W; Alheim. R. J and Leavitt. J. J.J; Amer. Chem. Soc. 79, 427 (1957)
6. Roger, R. and Nielsen, D. G; Chem. Rev. 61, 179 (1961)
7. Kozlov, N.S and Tovshtein, M.N.; Ser. Chim.Navuk (3), 89-94 (1967); Chem. Abst. 68, 49507p (1968)
8. R. van Romburh and H.W. Huyser ; Chem. Abst. 21, 382 (1927)
9. D. Meth-Cohn and H. Suschitzky; J. Chem. Soc. 2609 (1964)
10. Cadogan. J.I.G., Mashall, R., Smith, D.M., and Tood, M.J ; J. Chem. Soc. C., 2441 (1970)
11. J. J. Hall and D. R. Kamm; J. Org. Chem., 30, 2092 (1965)
12. M. W. Partridge and H. A. Turner; J. Chem. Soc., 2086 (1958)
13. N. J. Leonard, D. Y. Curtin, K. M. Beck; J. Amer. Chem. Soc. 69, 2459 (1947)
14. P. Biddle, E. S. Lane, J. L. Willans; J. Chem. Soc. 2369 (1960)
15. S. S. Berg., E. W. Parnell; J. Chem. Soc. 5275 (1961)
16. L. Joseph; J. Med. Chem. 6, 601 (1963)
17. E. Bellasio. Ger. Pat. 2353163 (1974); C.A. 91, 77920 (1974)
18. C. J. Paget ; Ger. Pat. 2638551 (1977); C.A. 87, 53298 (1977)
19. J. H. Wikel., C.J. Paget., D.C. DeLong., J.D. Nelson., C.Y.E. Wu., J.W. Paschal., A. Dinner., R.J. Templeton., M.O. Chaney., N.D. Jones, and J.W. Chamberlin; J. Med. Chem. 23, 368 (1980)
20. S. B. Kadin., U. S. Pat. 4002623 (1977); C.A. 96, 171452 (1977)
21. L. R. Mandel .; J. Med. Chem. 13, 1043 (1970)

22. B. C. Bishop, A. J. Jones, J. C. Tatlow; J. Chem. Soc. 3076 (1964)
23. J. K. Horner, D. W. Henry; J. Med. Chem. 11, 946 (1968)
24. B. Adcock, A. Lawson, D. H. Miles; J. Chem. Soc. 5120 (1962)
25. C. Gonczi ; U. S. Pat. 4259344 (1981); C.A. 95, 43118 (1981)
26. K. Sawatari et al., Jap. Pat. 7616669 (1976); C.A. 85, 63069 (1976)
27. H. Krommer., Horst. P, and Weiss. S.; Ger. Pat. 2214600 (1973); C.A. 80, 14924 (1974)
28. S. D. Mills. Ger. Pat. 2754430 (1978); C.A. 91, 39475 (1979)
29. J. C. Watts. Ger. Pat. 2204479 (1973); C.A. 79, 115592 (1973)
30. Fr. Demande. 2170981, E. I. Du Pont de Nemours and Co., (1973); C.A. 80, 70806 (1974)
31. J. Schulze, H. Tanneberg, H. Matschiner, C.A. 94, 156822 (1981)
32. G. Pellizzari, A. Gaiter, C. A. 13, 1584 (1919)
33. R. J. Stedman, U.S. Pat. 3455948 (1969); C.A. 71, 81369 (1969)
34. A. W. Chow, U.S. Pat. 3468888 (1969); C.A. 72, 3489 (1970)
35. A. M. Simonov., N.D. Vitkevich and B.K. Martsokha; Zh. Obshch. Khim. 30, 3062 (1960); C.A. 55, 16520 (1961)
36. Bavistin. Bavistin F. L. BASF. Estación Agrícola Experimental República Federal de Alemania (1984)
37. Suarez, M. M. A. Tesis de Licenciatura. UNAM. Fac. Química (1991)
38. Litter, C. A ; Bert, L. R. Jr. Fr. 1532380 (du Pont de Nemours, E. I., and Co); C.A. 71, 70598
39. Adams, C, Wommack, J. B. (du Pont de Nemours, E. I. and Co) Ger. Offen 2133658, C.A. 76, 97665
40. Atakuzier, A. A., Kadyrov, Ch. Sh; Gofen, G. I. Uzb. Khim. Zh. (3), 32-5 (1976) ; C.A. 86, 16601
41. Koyamada, K; Matsui, T; Tobitsuka, J. Jap. Pat. 7129854 (1971); C.A. 75, 140858

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

42. Noyanalpan, N.; Ucucu, U. Gazi. Univ. Eczacilik. Fak. Derg. 3 (1), 29-37 (1986), C.A. 107, 7118
43. Soler, M. J. Span. Pat. 434377 (1976); C.A. 86, 189942
44. Hiroyuki, Y., Yoji, S., Masatoshi, H., Nobuo, I., Tsutomu, N; Jap. Pat. 77, 151172 (1977); C.A. 88, 190826
45. Nippon Chemical Industrial Co. Ltd. Jap. Pat. 5840548 (1983); C.A. 100, 139099
46. Adams, C.; Schlatter, R, S. African. Pat. 6706589 (1968); C.A. 70, 57837
47. Adams, C.; Schlatter, R., S. African. Pat. 6906326 (1970); C.A. 73, 120629
48. Schlatter, R. Ger. Offen. Pat. 2101853 (1971); C.A. 75, 98572
49. Kovac, M; Nadasy, M; Pfeifer, G; Hung. Teljes. Pat. 2820 (1970); C.A. 76, 46204
50. Du Pont de Nemours, E. I., and Co. Fr. Addn. Pat. 2070266 (1971); C.A. 76, 126977
51. Burmakin, N. M., Kukalenko, S.S., Savinova, A.M., Voldovich. S.D., Berman, M. Yu., Amosov, G. Ya., Fishman, L.S. Khim. Prom. (Russ)(1), 13-16 (1974); C.A. 80, B2806
52. Moyne, J. Ger. Offen. 2359259 (1974); C.A. 81, 91527
53. Iwaki, S. Jap. Pat. 7530874 (1975); C. A. 83, 193309
54. Actor, P; Pagano, J. U.S. Reissue 28403 (1975); C.A. 84, 4950
55. Akbarova, M., Khasonov, S.A., Kadyrov, Ch. Sh., Yunusov, S. Yu.; Dokl. Akad. Nauk. Uzb. SSR. 31 (7). 33-34 (1974); C.A. 84, 105482
56. Watts, J. Ger. Offen 2204479 (1973); C.A. 79, 115592
57. Du Pont de Nemours, E. I., and Co. Fr. Demande 2170981 (1973); C.A. 80, 70806
58. Watts, J. C. Brit. 1351883 (1974); C.A. 81, 105512
59. Tanneberg, H., Juersen, S., Hermann, M., Siegrum, N., Kurt, T., Hans, S., Holger, B; Ger. (East) D. D. 208802 (1984); C.A. 102, 24617

60. Yukinobu, M., Hiromichi, T., Kimpel, K. Jap. Pat. 7501039 (1975); C.A. 83, 10084
61. Takiguchi, D. Jap. Kokai 7532175 (1975); C.A. 83, 206261
62. Satoh, Toshio. Ventron Alembic 14, 3 (1978); C.A. 91, 20020 (1979)
63. Kondo, Kigushi., Sonoda, Noboru; Angew. Chem. 92 (12), 1042 (1980); C.A. 94, 83701 (1981)
64. Bogdal, Stanislaw., Mielwska, Malgorzata; Przem. Chem. 58 (9), 481 (1978); C.A. 92, 41483 (1980)
65. Saburo, T and Shigeru, O; Phosphorus Sulfur 7, 229 (1979); C.A. 93, 149916 (1980)
66. Ratcliffe, Ch. and Pap, G. J; Chem. Soc. Commun. (6), 260 (1980); C.A. 93, 185857 (1980)
67. George, J., Chandrasekaran, S; Synth. Commun. 13 (6), 495 (1983); C.A. 99, 52584 (1983)
68. Udupa, H. V. K., Anantharaman, P.N., Noel, M. ; J. of Appl. Electrochemistry 12, 291-8 (1982)
69. Carey, F.A and Sundberg, R.J. Advanced Organic Chemistry. Part B, p. 588-601 Thierd Ed. Plenum Press . N.Y (1990)
70. Loupy, A., Philippon, N., Pigeon, P. and Sansoulet, J.; Synthetic. Commun. 20 (18), 2855-2864 (1990)
71. Kirk - Dthmer. Enciclopedia de Tecnologia Quimica. Tomo IV. 447-449. UniónTipográfica Editorial Hispano-Americana. México. (1962).
72. Yu. I. Mushkin; Zavod. Lab. 33 (3), 296 (1967); C.A. 67, 39959
73. Shinsuke Takei and Takio Kato; Technol. Repts. Tohoku Univ.; C.A. 50, 1525g
74. Beveridge, G. S. Gand Schechter, R. S., Optimization: Theory and Practice. Cap. I, IV y VII. Mc. Graw-Hill Tokio. Japón (1970)
75. H. Hotelling, Ann; Math. Statist. 12, 20 (1941)
76. Chubb, F. L., Edward, J.T and Wong, S.Ch; J. Org. Chem. 45, 2515-20 (1980)

77. W. Spendley, G. R. Heast and F.R. Himsforth; *Technometrics*. 4, (4), 441-61 (1962)
78. Long, D.E; *Anal. Chim. Acta*. 46, 193 (1969)
79. Gupton, J.T., Iodux, J.P., Baker, G., Colon, C., Crews, A.D., and Rampi, R.C; *J. Org. Chem.* 48, 2933 (1983)
80. Yamamoto, T and Kurata, Y; *Can. J. Chem.* 61. 86 (1983)
81. B. Singh, H. Krall, R. Sahasrabudhey; *J. Indian Chem. Soc.* 29, 375 (1946); *Org. Synth.* 31, 19 (1951)
82. Cramer, R and Coulson, R.D; *J. Org. Chem.* 40. 2267-73 (1975)
83. Kitson, R. E and Griffith, N.E; *Analytical Chemistry* 24, 334-37 (1952)
84. Felton, D.G.I and Orr, S.F.D; *J. Chem. Soc.* 2170-76 (1955)
85. Jesson, J.P and Thompson, H.W; *Spectrochimica. Acta.* 13, 217-22 (1958)
86. Grigat, E und Pütter, R; *Chem. Ber.* 97, 3012 (1964)
87. Kaiser, D.W and Thurston, J.T; *J. Org. Chem.* 16, 185-92 (1951)
88. Hlawatschek, V.H und Gattow, G; *Z. anorg. allg. Chemm.* 505, 180-6 (1983)
89. S.A. Mahood and P.V.L. Schaffner; *Organic Synthesis, Coll.* 2, 160 (1943)
90. E.L. Martin; *Organic Synthesis Coll.* 2, 501 (1943)
91. Miklos, K., Miklos, N., Gyula, P; *Hung. Teljes* 2820 (1970); *C.A.* 76, 46204
92. *The United States Pharmacopea XXI.* 622 (1985)