

H
2el.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE DIFERENTES DERIVADOS DEL
BENZO[d]IMIDAZOL. EMPLEANDO LA SINTESIS
DE PHILIPS. Y DETERMINACION DE RELACIONES
ESTRUCTURA - REACTIVIDAD

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C A
P R E S E N T A
GUILLERMINA YAZMIN ARELLANO SALAZAR



MEXICO, D.F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

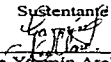
Presidente:	Prof. Gloria Pérez Cendejas.
Vocal:	Prof. José Manuel Méndez Stivalet.
Secretario:	Prof. Fernando León Cedeño.
1er. suplente:	Prof. José Gustavo Ávila Zárraga.
2do. suplente:	Prof. Blas Flores Pérez.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 203. División de estudios de Posgrado. Facultad de Química.
Ciudad Universitaria, México, D.F.

Asesor


Q. Fernando León Cedeño

Sustentante


Guillermina Yezmin Arellano Salazar.

Al maestro Fernando, la maestra Tina, el maestro José Manuel y el maestro César R.: pues han estado conmigo tanto en los momentos difíciles como en los prósperos.

+

A cada uno de mis amigos "Los Hooligans", pues me hicieron pasar los momentos más felices y divertidos en la Facultad.

+

A cada uno de mis amigos del equipo de Atletismo de la UNAM, con los que pasé los momentos más increíbles e inolvidables, disfrutando una aventura sensacional: correr.

+

A mis amigos del laboratorio 203, que siempre me ayudaron a sacar adelante este trabajo, y con los que también pasé momentos inolvidables.

+

A la Q. Marisela Gutiérrez Franco y a la Q.F.B. Graciela Chávez Beltrán, por haber realizado los espectros de Infrarrojo; y a la Q. Alejandrina Acosta Huerta y a la Q. Irene Audelo Méndez, por haber realizado los espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

**A Dios por ayudarme a hacer
un sueño realidad.**



**A mi hermano Abelf, que de donde quiera
que esté, me cuida y me ayuda.**



**A mi mamá y a mi papá, pues gracias
a ellos soy y estoy.**



A mi abuelita, mi segunda madre.



A mi hermano Paul, que lo quiero mucho.



A Pablo, el mejor regalo que me ha dado Dios.



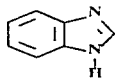
**A mi mamá, pues gracias a su fuerza y ejemplo,
mi vida se ha realizado.**

I. ÍNDICE.

I. ÍNDICE.	1
II. INTRODUCCIÓN.	2
III. ANTECEDENTES.	4
IV. OBJETIVOS.	39
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	40
VI. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.	90
VII. CONCLUSIONES.	100
VIII. ANEXO 1. ESPECTROS.	102
IX. ANEXO 2. TRATAMIENTO DE RESIDUOS.	118
X. BIBLIOGRAFÍA.	119

II. INTRODUCCIÓN.

En el presente trabajo se llevó a cabo un estudio sobre la síntesis de una serie de derivados del benzimidazol (1), a través de la reacción de Phillips. Esta reacción consiste en la condensación entre la o-fenilendiamina y un ácido carboxílico, en presencia de un ácido mineral. En este caso se utilizó ácido clorhídrico en dos concentraciones diferentes: 15% y 38%. Así mismo se utilizaron diferentes ácidos carboxílicos con el fin de determinar si existe alguna relación estructura-reactividad.



(1)

Benzimidazol

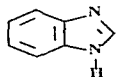
Otra modificación que se llevó a cabo, fue el uso de la fuente de energía convencional (la cual se utiliza normalmente en un laboratorio en el que se lleve a cabo la síntesis de compuestos orgánicos, y la cual consiste en calentar una mezcla de reacción a través de una resistencia a través de la cual se pasa una corriente eléctrica), así como la energía calorífica producida a través de las microondas, con el fin de optimizar esta reacción de condensación.

El benzimidazol y un gran número de sus derivados, poseen una gran variedad de actividades biológicas. También son usados en la industria química, particularmente en la industria textil, fotográfica, cosmética y farmacéutica.

Debido a la importancia que tienen estos compuestos, se justifica la realización de este trabajo, a través del cual pretendemos contribuir al conocimiento de la reacción de Phillips.

III. ANTECEDENTES.

Los benzimidazoles están formados por un anillo aromático fusionado a un anillo de imidazol (ésto es, son benzo[d]derivados del imidazol), como se observa en la estructura del benzimidazol (1).

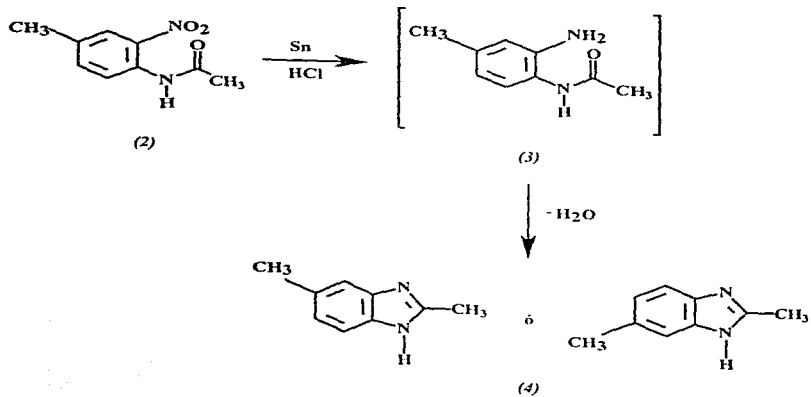


(1)
Benzimidazol

Benzimidazol es el nombre del compuesto padre de esta serie, el cual también se conoce con el nombre de benziminazol y 1,3-benzodiazol.

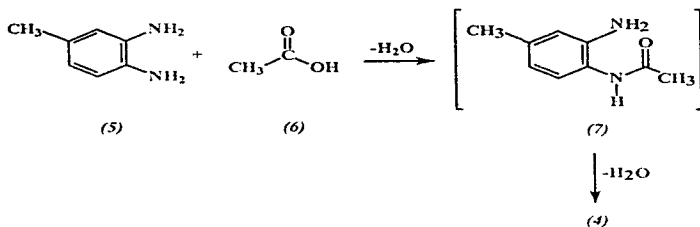
3.1 Historia y Nomenclatura.

El primer benzimidazol fue preparado en 1872 por Hobrecker¹, el cual obtuvo el 2,5 (o 2,6)-dimetilbenzimidazol (2) mediante la reducción de la 2-nitro-4-metilacetanilida (3).



Esquema 1

Posteriormente, Ladenburg³ obtuvo el mismo compuesto al calentar a reflujo el 3,4-diaminotolueno en presencia de ácido acético.

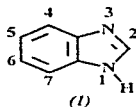


Esquema 2

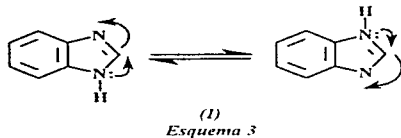
Como este tipo de compuestos se formaron a través de la pérdida de agua, originalmente fueron llamados "anhidrobases". Posteriormente se demostró^{3,4,5} que las "anhidrobases" de este tipo se formaron a partir de compuestos cuyos dos grupos amino se encuentran en posiciones orto, uno con respecto al otro.

A los benzimidazoles también se les conoce con el nombre de benziminazoles o benzogloxalinas, así mismo se han considerado como derivados de la o-fenilendiamina. De acuerdo con esta nomenclatura, el benzimidazol podría ser llamado metenil-o-fenilendiamina y el 2-metilbenzimidazol podría ser llamado etenil-o-fenilendiamina. Por otro lado, estos compuestos se han considerado como derivados del anillo de imidazol. También por ejemplo, el benzimidazol puede ser llamado o-fenilénformamidina.

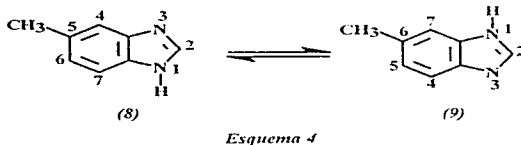
El sistema de numeración para los benzimidazoles es el siguiente:



Los benzimidazoles que poseen un átomo de hidrógeno unido al nitrógeno en la posición 1- sufren tautomerización como se muestra a continuación:



Debido a esta tautomería, algunos derivados de los benzimidazoles parecen ser isómeros aparentemente, y aunque pueden escribirse dos estructuras no equivalentes únicamente se conoce un compuesto. Esto puede ser ilustrado con el 5 (ó 6)-metilbenzimidazol.



Así, el 5-metilbenzimidazol (5) es un tautómero del 6-metilbenzimidazol (6), y ambas estructuras representan al mismo compuesto. En la tabla 1 se ilustran los pares tautoméricos equivalentes en los distintos derivados del benzimidazol.

TABLA 1
Pares tautoméricos equivalentes en derivados del benzimidazol

Posición del sustituyente en el primer tautómero	Posición del sustituyente en el segundo tautómero	Designación
4	7	4 (ó 7)
5	6	5 (ó 6)
2,4	2,7	2,4 (ó 2,7)
2,5	2,6	2,5 (ó 2,6)
4,5	6,7	4,5 (ó 6,7)
4,6	5,7	4,6 (ó 5,7)
2,4,5	2,6,7	2,4,5 (ó 2,6,7)
2,4,6	2,5,7	2,4,6 (ó 2,5,7)
4,5,6	5,6,7	4,5,6 (ó 5,6,7)
4,5,7	4,6,7	4,5,7 (ó 4,6,7)
2,4,5,6	2,5,6,7	2,4,5,6 (ó 2,5,6,7)
2,4,5,7	2,4,6,7	2,4,5,7 (ó 2,4,6,7)

Cuando el sustituyente unido al nitrógeno de la posición 1-, es diferente al hidrógeno, no se presenta dicha tautomería y por lo tanto se presentan formas isómeras; por ejemplo, el 1,5-dimetilbenzimidazol y el 1,6-dimetilbenzimidazol pueden ser aislados ya que son compuestos diferentes.

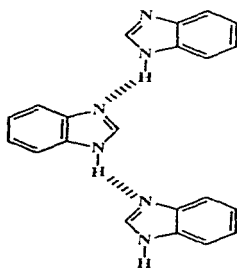
3.2 Asociación de los benzimidazoles.

Los benzimidazoles no sustituidos en la posición 1- se encuentran altamente asociados a través de los enlaces -N-H-N-. La fuerza de este enlace se ve incrementada por la resonancia del núcleo del benzimidazol. Esta asociación es impedida por la sustitución del hidrógeno del grupo imino.

Se cree que la asociación involucra puentes de hidrógeno entre el grupo imino de una de las moléculas y el nitrógeno terciario de otra:



Aquellos derivados del benzimidazol que están sustituidos en la posición 1- por un grupo alquilo, arilo, acilo, carbalcoxi o amino, no se encuentran fuertemente asociados.

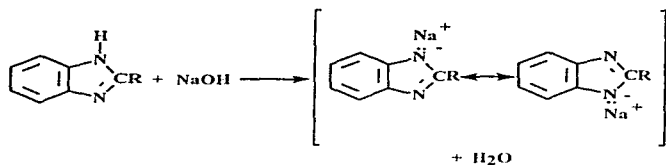


Esquema 5

3.3 Propiedades y Reacciones.

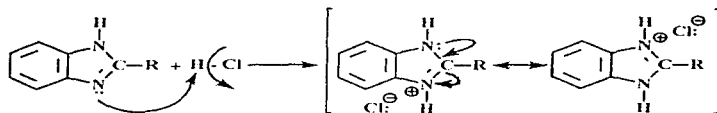
3.3.1 Propiedades Físicas.

Los benzimidazoles son en general compuestos cristalinos, con puntos de fusión ligeramente elevados. Poseen carácter tanto ácido como básico. El grupo -NH- en el benzimidazol es una base muy débil y posee un carácter ácido relativamente fuerte. Muchos de los benzimidazoles son solubles en álcalis acuosos



Esquema 6

Así mismo, los benzimidazoles son solubles en soluciones ácidas acuosas



Esquema 7

Los puntos de fusión de algunos benzimidazoles se presentan en la tabla 2. De los datos de esta tabla podemos observar que la introducción de un sustituyente en la posición 1- generalmente disminuye el punto de fusión, debido a su incapacidad para formar moléculas asociadas.

TABLA 2
Puntos de fusión de benzimidazoles

Benzimidazol	Punto de fusión °C
Benzimidazol	170
1-Metilbenzimidazol	61
2-Metilbenzimidazol	176
2-Bencilbenzimidazol	175-176
2-Fenilbenzimidazol	294
1,2-difenilbenzimidazol	112

Los benzimidazoles con el hidrógeno en la posición 1- son generalmente más solubles en disolventes polares y menos solubles en disolventes orgánicos. El benzimidazol, por ejemplo, es soluble en agua caliente pero es poco soluble en éter, y es insoluble en benceno y hexano. La introducción de sustituyentes no polares en varias posiciones del anillo de benzimidazol incrementa la solubilidad en disolventes no polares, por ejemplo el 2-metilbenzimidazol se disuelve fácilmente en éter. Por otro lado, la introducción de grupos polares en la molécula aumenta la solubilidad en disolventes polares, de forma tal que el 2-aminobenzimidazol ya es soluble en agua.

Los benzimidazoles sustituidos son destilables, sin embargo, el benzimidazol destila por arriba de los 300°C.

3.3.2 Propiedades Químicas.

a) Reacciones del anillo de benzimidazol.

El anillo de benzimidazol posee una gran estabilidad. Por ejemplo, el benzimidazol no se ve afectado por ácido sulfúrico concentrado cuando es calentado bajo presión a 270°C⁶, ni por tratamiento vigoroso con ácido clorhídrico o con álcalis.

b) Oxidación.

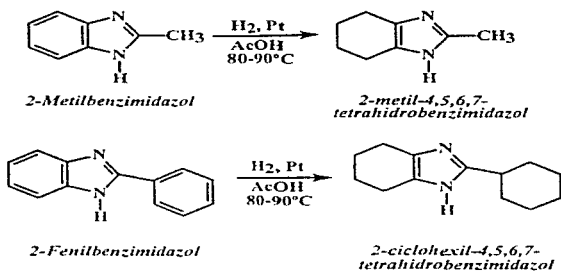
El anillo del imidazol es bastante resistente a la mayoría de los agentes oxidantes. La reacción de oxidación sobre el benzimidazol da lugar al producto de la oxidación del anillo de benceno, bajo condiciones vigorosas, p.ej. permanganato de potasio y calor.



c) Reducción.

El núcleo de imidazol es muy resistente a la reducción, inclusive el anillo de benceno en el benzimidazol presenta cierta resistencia a la hidrogenación. Algunos investigadores han podido reducir ciertos benzimidazoles utilizando níquel e hidrógeno. Hartmann y Pannizon⁷ han demostrado que puede ser hidrogenado el anillo de benceno en la mayoría de los benzimidazoles con platino e hidrógeno en presencia de ácido acético glacial a 90°C. Por ejemplo, el 2-metilbenzimidazol es reducido al 2-metil-4,5,6,7-

tetrahidrobenzimidazol y el 2-fenilbenzimidazol es reducido, más lentamente, al 2-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazol.

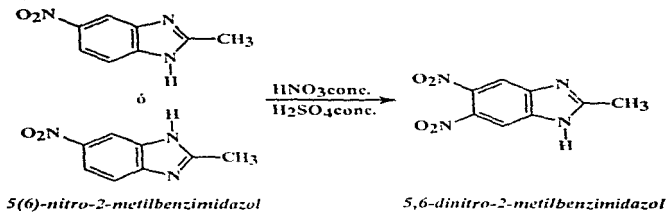
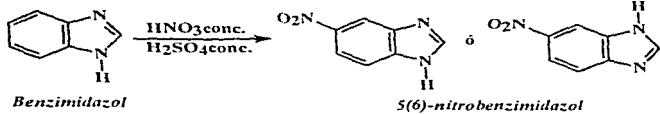


Esquema 9

d) Sustitución en el núcleo de benceno.

En general, los sustituyentes en el anillo de benceno del benzimidazol ya deben de estar presentes antes de llevar a cabo la preparación del benzimidazol. En consecuencia, las reacciones de sustitución de los benzimidazoles han sido abandonadas.

Al llevar a cabo la nitración del benzimidazol con ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrados, se obtiene el 5(6)-nitrobenzimidazol⁶. Es probable que una nueva nitración de lugar al 5,6-dinitrobenzimidazol, ya que ha sido reportado que a través de la nitración del 5(6)-nitro-2-metilbenzimidazol se obtiene el 5,6-dinitro-2-metilbenzimidazol⁸.

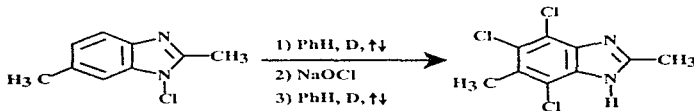


Esquema 10

e) Halogenación.

La halogenación de benzimidazoles no ha sido estudiada con profundidad. Se ha descrito que al tratar el 2-metilbenzimidazol con una mol de bromo en ácido acético glacial, se obtiene el 4(7)-bromo-2-metilbenzimidazol.

Con hipocloritos se sustituye el hidrógeno del grupo imino⁹. Se ha descrito que cuando el 1-cloro-2,6-dimetilbenzimidazol se calienta a reflujo con benceno, el cloro y el hidrógeno del anillo aromático intercambian lugares, y el proceso puede ser repetido hasta que todos los átomos de hidrógeno del núcleo bencénico son reemplazados.



Pauly y Gundermann reportaron la formación del 2-yodobenzimidazol a partir de benzimidazol y una solución de hipoyodito de sodio¹⁰.

3.4 Síntesis de benzimidazoles.

3.4.1 A partir de o-fenilendiaminas por reacción con ácidos carboxílicos monobásicos.

Este método es válido únicamente para ácidos alifáticos, pero con estos compuestos al incrementarse el peso molecular de la cadena alifática, los rendimientos disminuyen.

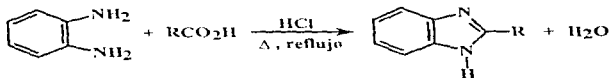
Las o-fenilendiaminas reaccionan con facilidad con la mayoría de los ácidos carboxílicos alifáticos para dar benzimidazoles 2-sustituídos, generalmente con buenos

rendimientos. La reacción se lleva a cabo al calentar a reflujo los reactivos en un baño de vapor o de aceite, o bien mediante el calentamiento en un tubo cerrado.

Por otro lado, la conversión de los ácidos carboxílicos a los benzimidazoles correspondientes por la reacción con *o*-feniléndiaminas ha sido utilizado como método para la identificación y caracterización de ácidos alifáticos^{11, 12, 13}.

Reacción de Phillips.

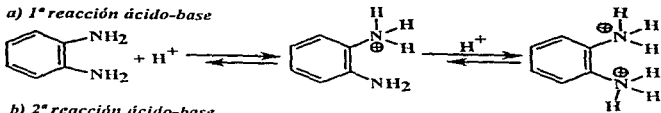
Phillips introdujo una importante modificación en la reacción de las *o*-feniléndiaminas con ácidos orgánicos para obtener benzimidazoles, al utilizar un ácido mineral diluido (generalmente ácido clorhídrico 4N) en la mezcla de reacción¹⁴. En algunos casos esta modificación permite la preparación de compuestos que no pueden ser sintetizados, o bien que se hubieran obtenido con bajos rendimientos, cuando los reactivos se calientan en ausencia de ácido mineral.



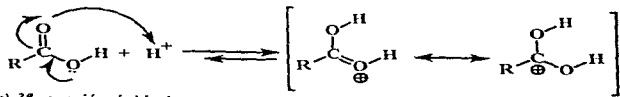
Esquema 11

El ácido benzoico da únicamente trazas del 2-fenilbenzimidazol. Aparentemente el método no es aplicable a ácidos aromáticos monobásicos; en el caso de ácidos aromáticos el ácido polifosfórico (APP) resulta ser un mejor medio de reacción¹⁵. Un problema en la reacción de Phillips es que la diamina compite frecuente y exitosamente por el protón del catalizador ácido, y por lo tanto no es posible que se lleve a cabo la reacción de adición nucleofílica al no haber amina como base libre. (*Esquema 12*).

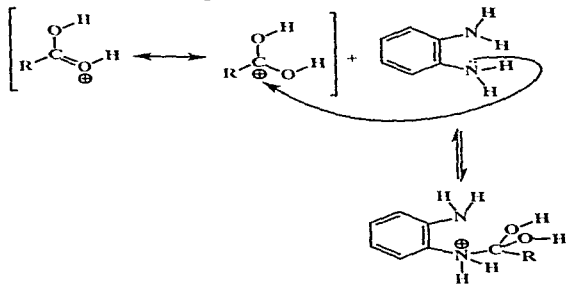
a) 1ª reacción ácido-base



b) 2ª reacción ácido-base



c) 3ª reacción ácido-base

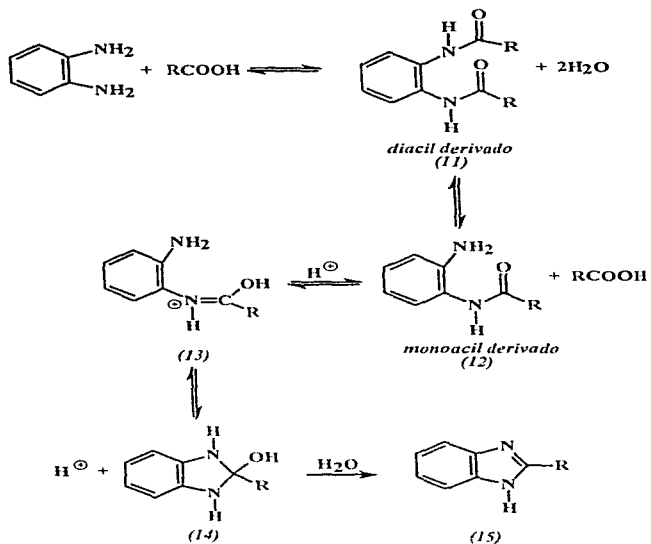


Esquema 12

Mecanismo.

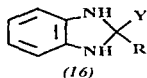
El mecanismo de reacción para explicar la formación de los benzimidazoles a partir de ácidos orgánicos y de *o*-feniléndiaminas ha sido estudiado ampliamente^{16, 17, 18, 19}. Phillips¹⁸ encontró que el monoacil derivado (12) es un intermediario clave en la reacción. Este monoacil derivado (12) pasa rápidamente a los correspondientes benzimidazoles por la acción del ácido mineral diluido y del calentamiento. Esta reacción involucra, como primer paso, la hidrólisis del diacil derivado al monoacil derivado. Phillips llegó a la conclusión de que es necesaria la presencia de la monoacil-*o*-feniléndiamina como intermediario, lo cual fue confirmado por Roeder y Day¹⁹. Estos autores también mostraron que las monoacil-*o*-feniléndiaminas no forman benzimidazoles bajo condiciones anhidras, a menos que exista por lo menos un hidrógeno en cada uno de los átomos de nitrógeno de la *o*-feniléndiamina.

Una vez que se genera el monoacil derivado (12), se lleva a cabo una tautomería ceto-enólica para dar lugar al enol protonado (13). Este enol (13) sufre el ataque del otro grupo amino para que, a través de una reacción de adición nucleofílica intramolecular, se forme el diamino alcohol (14). La pérdida de agua y del protón sobre el diamino alcohol (14) da lugar al benzimidazol 2-sustituido (15).



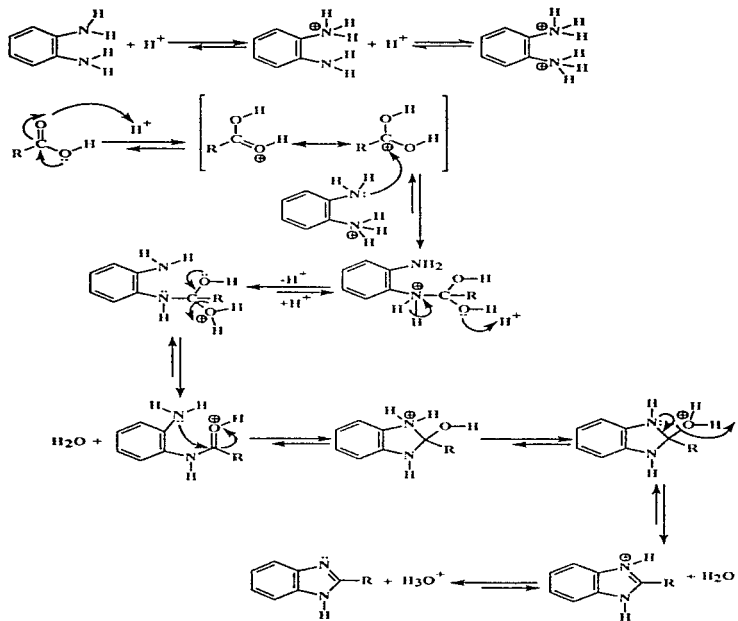
Esquema 13

McCoy y Day¹⁷ han señalado que en otras reacciones de obtención de benzimidazoles también se genera el intermediario monoacil derivado (12), el cual puede considerarse que se produce en todas las reacciones de formación de benzimidazoles. Como ya se comentó, el paso final de la reacción consiste en la eliminación del grupo HY, donde Y = OH, NH₂, HNR, NR₂, H, etc.



$Y = OH, NH, etc.$

También se ha estudiado el papel del ácido clorhídrico en la reacción²⁰. La reacción en este caso se lleva a cabo en un tubo cerrado, la acción catalítica del ácido clorhídrico se explica en función de la activación del grupo carbonilo del carboxilo por la adición de un protón al oxígeno, formándose así, un carbocatión estabilizado por resonancia. El intermediario en la reacción es el producto de adición formado por la entrada de un par electrónico no compartido de uno de los nitrógenos en el carbocatión del radical ácido. (Esquema 14).



3.4.2 A partir de o-feniléndiaminas y derivados de ácido.

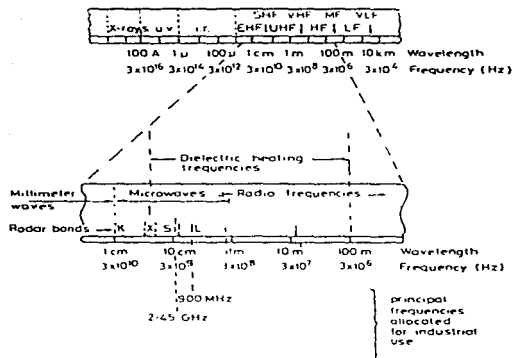
Este método es una modificación del método precedente. El derivado de ácido puede ser un anhídrido, un cloruro de acilo, una amida, un éster, una amidina, o un nitrilo. Estas reacciones pueden ser clasificadas como reacciones de amonólisis, donde la diamina funciona como agente amonolizante y el derivado de ácido como el componente carbonílico. El primer paso en la reacción consiste en la adición de un grupo N-H al grupo carbonilo, y éste es seguido por la ciclización.

En general, los ésteres no son empleados en este tipo de reacciones. Sin embargo, un éster puede ser usado cuando otros derivados de ácido o los propios ácidos libres fallan para dar el benzimidazol deseado. Se ha observado que se obtienen rendimientos bajos de los benzimidazoles correspondientes cuando se utilizan ésteres de alto peso molecular²¹.

3.5 Microondas.

3.5.1 Aplicaciones de la energía de microondas en química orgánica.

El calentamiento por microondas involucra esencialmente una pérdida dieléctrica. Las microondas son generadas en un magnetrón y son guiadas a la cavidad del horno. Éstas son reflejadas por las paredes del horno y absorbidas por los compuestos que son colocados dentro del horno. Las moléculas polares absorben la energía de las microondas, lo cual no sucede con las moléculas no polares. La radiación de las microondas interactúa con los compuestos dipolares, los cuales tratan de alinearse con el campo externo aplicado.



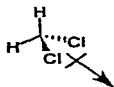
Esquema 15

Como el campo alterna (de positivo a negativo y viceversa), las moléculas dipolares intentan seguirlo y rotan para alinearse con él. El campo eléctrico usado más comúnmente posee una frecuencia de 1.450 MHz y cambia de signo (dirección) 2.45×10^9 veces/seg y el efecto torcional sobre las moléculas dipolares rotando de un lado a otro provoca el calentamiento. El calentamiento también ocurre a través de efectos de fricción. La pérdida dieléctrica (ϵ'') mide la eficiencia con la cual la radiación electromagnética es convertida en calor.

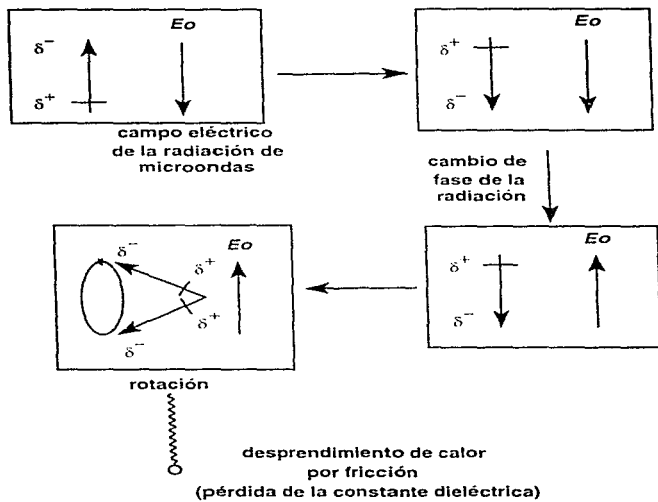
La habilidad de una molécula para acoplarse con la radiación de microondas, está en función de su polarizabilidad molecular (una función de su momento dipolo), pero otros muchos factores están involucrados en el estudio del uso de las microondas.

Debido a que únicamente las moléculas polares interactúan con la energía de las microondas, estas moléculas, en un disolvente no polar (p. ej. ciclohexano, benceno) son las que absorben la energía y no el disolvente o el recipiente de reacción que las contiene, si éste está hecho de teflón (pertetrafluoroetileno), cerámica o inclusive pyrex; por consiguiente, el calentamiento procede del interior del recipiente y es irradiado hacia el exterior, en contraste con el calentamiento convencional que procede del exterior y que puede decirse es menos económico en términos de la energía gastada. Como una consecuencia de esto, el calentamiento por microondas en general provoca un incremento en los rendimientos de reacciones en síntesis orgánica al utilizar disolventes polares. *(Esquema 16 y 17).*

ROTACIÓN DEL DIPOLO:



Esquema 16



Esquema 17

3.5.2 Equipo.

La mayoría de los químicos orgánicos utilizan hornos de microondas caseros para llevar a cabo las reacciones químicas.

Para las reacciones que se deben de llevar a cabo bajo presión, los reactores de teflón son los usados más comúnmente. Éstos pueden ser colocados dentro de un material aislante (para absorber cualquier líquido que pudiera derramarse o por si el reactor explota).

El teflón posee la ventaja de ser químicamente inerte, y por lo tanto es un material adecuado para ser usado como recipiente para contener ácidos y la mayoría de los disolventes orgánicos e inorgánicos más utilizados. Sin embargo, presenta dos desventajas: en primer lugar tiene la tendencia de ser termolábil, particularmente a temperaturas por arriba de los 150°C; y en segundo lugar, es ligeramente poroso, por lo que el uso repetido del reactor por arriba de los 150°C puede provocar distorsiones, así como reducir sus límites tolerables de presión, o bien permitir la incorporación de materiales como residuos orgánicos y polvos metálicos dentro de sus paredes.

3.5.3 Volumen de la muestra.

Se ha observado que se obtiene, tanto un calentamiento más eficiente, así como los mayores rendimientos, cuando se colocan pequeñas cantidades de reactivos en el recipiente de teflón, aproximadamente un 10% de su volumen.

3.5.4 Seguridad.

Debe hacerse énfasis en el cuidado que hay que tener al llevar a cabo las reacciones químicas en recipientes cerrados.

El obstáculo principal en el uso de las microondas para llevar a cabo las reacciones en forma rutinaria en química orgánica, es que se desarrollan grandes presiones dentro del reactor de teflón. Esto da lugar a un problema, el cual se origina debido a que las mezclas de reacción calientes transfieren calor al recipiente de teflón, ablandando sus paredes, además de que la presión desarrollada dentro del recipiente provoca que sus paredes se deformen y/o exploten.

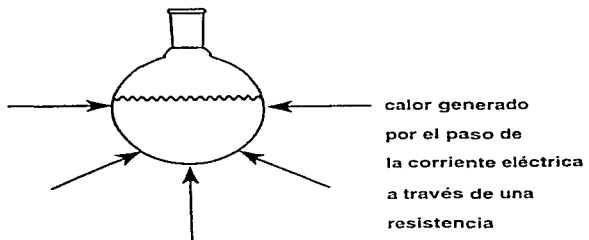
3.5.5 Reacciones químicas utilizando el calentamiento con microondas.

Estudios preliminares han demostrado que las microondas promueven que las reacciones químicas ocurran con una marcada disminución en los tiempos de reacción, y en algunos casos se observan reacciones más limpias con respecto a las que se llevan a cabo con el calentamiento convencional²².

El calentamiento a través del uso de las microondas comparado con el calentamiento convencional, presenta dos ventajas principales:

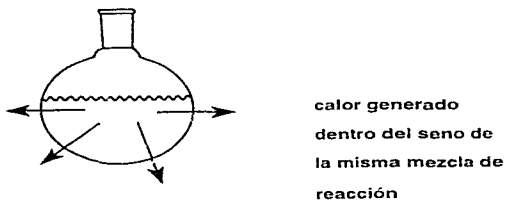
- (a) la reducción en el tiempo de calentamiento, debiéndose ésto principalmente a que el horno de microondas supercalienta rápidamente al disolvente dentro del recipiente cerrado de teflón; y
- (b) previene la degradación del producto a elevadas temperaturas²³ debido a que los tiempos de reacción son más cortos.

FUENTE DE CALOR CONVENCIONAL



Esquema 18

ENERGIA DE LAS MICROONDAS

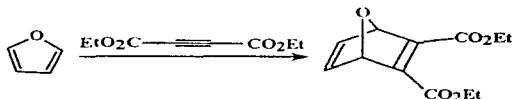


Esquema 19

Recientemente, Bond, *et. al.* demostraron que la irradiación con microondas no tiene ningún efecto sobre las reacciones de esterificación comparadas con el calentamiento convencional^{24, 25}. Por otro lado, se han reportado efectos cinéticos muy significativos en reacciones de Diels-Alder²², en la síntesis de 2-alkilciclohexanonas²³, en la hidrólisis de benzamida a ácido benzoico en agua, la oxidación de tolueno a ácido benzoico en agua y en la preparación de la oxima de la benzofenona entre otras²⁶.

a) Reacciones de Diels-Alder

a.1) Adición del furano al acetiléndicarboxilato de dietilo.

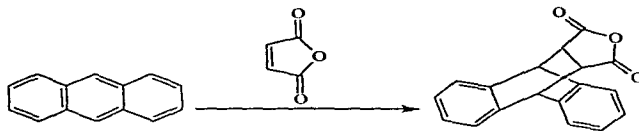


Esquema 20

TABLA 3

Calentamiento	Convencional	Microondas
Disolvente	DMF	DMF
Temperatura de reacción	175°C (tubo sellado)	147-163°C
Rendimiento	68%	86%
Tiempo de reacción	15 minutos	10 minutos

a.2) Adición del antraceno al anhídrido maleico.

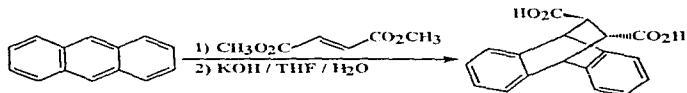


Esquema 21

TABLA 4

Calentamiento	Convencional	Microondas
Disolvente	DMF	DMF
Temperatura de reacción	153°C	190°C
Rendimiento	86%	84%
Tiempo de reacción	45 minutos	4 minutos

a.3) Adición del antraceno al fumarato de dimetilo.

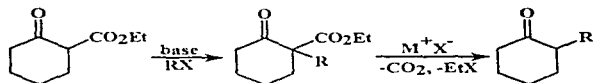


Esquema 22

TABLA 5

Calentamiento	Convencional	Microondas
Disolvente	DMF	DMF
Temperatura de reacción	153°C	192-197°C
Rendimiento	82%	75%
Tiempo de reacción	120 minutos	12 minutos

b) Síntesis de 2-alkilciclohexanonas



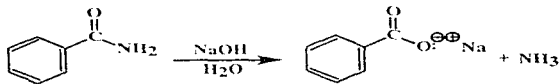
R = Et, Bu, C₆H₁₃

Esquema 16

TABLA 6

Calentamiento	Convencional	Microondas
Rendimiento	60%	> 87%
Tiempo de reacción	3 horas	20 minutos

c) Hidrólisis de benzamida a ácido benzoico en agua

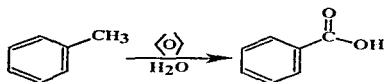


Esquema 24

TABLA 7

Compuesto sintetizado	Calentamiento	Tiempo de reacción	Rendimiento
C ₆ H ₅ COOH	Convencional	1 hora	90
C ₆ H ₅ COOH	Microondas	10 minutos	99

d) Oxidación de tolueno a ácido benzoico en agua

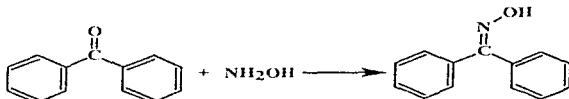


Esquema 25

TABLA 8

Compuesto sintetizado	Calentamiento	Tiempo de reacción	Rendimiento
C ₆ H ₅ COOH	Convencional	25 minutos	40
C ₆ H ₅ COOH	Microondas	5 minutos	40

e) Preparación de la oxima de la benzofenona



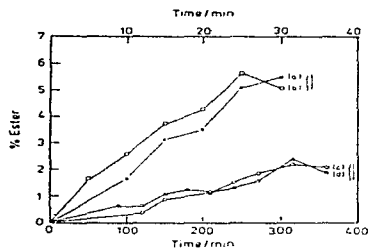
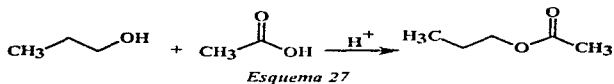
Esquema 26

TABLA 9

Compuesto sintetizado	Calentamiento	Tiempo de reacción	Rendimiento
Oxima de la benzofenona	Convencional	2 horas	68
	Microondas	2 minutos	71

Para las reacciones que se llevan a cabo en medios homogéneos o bien con calentamiento a reflujo, se han descrito resultados contradictorios. Por ejemplo, el grado de avance de la reacción del 1-propanol con el ácido acético no mostró ninguna diferencia al llevarse a cabo ya fuera por microondas o bien a través del calentamiento convencional.

f) Esterificación del 1-propanol con ácido acético



Esquema 28

Concentración de éster en función del tiempo de calentamiento a reflujo a presión atmosférica.

- (a) H_2SO_4 (cat.) calentamiento convencional
- (b) H_2SO_4 (cat.) calentamiento con microondas
- (c) Sílica (cat.) calentamiento convencional
- (d) Sílica (cat.) calentamiento con microondas

Se sugiere que si la energía de microondas es absorbida por el disolvente (p. ej., n-propanol) y no por el sustrato, únicamente se observarán incrementos modestos en los rendimientos de reacción, en comparación con los obtenidos al utilizar el calentamiento convencional. Por otro lado, si la energía es absorbida por un reactivo (p. ej. la vinilpiridina o su complejo de cobre) o por un complejo o intermediario determinante en el rendimiento

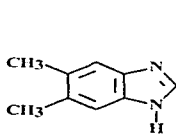
de la reacción, entonces se observarán grandes incrementos en los rendimientos de la reacción. Ésto se cree que es debido a un rápido ascenso en la temperatura del medio bajo la irradiación de las microondas, o bien a que se alcanzan temperaturas mucho más altas que las alcanzadas por un calentamiento convencional debido a la presión generada por las condiciones del reactor.

En resumen, el calentamiento con microondas en síntesis orgánica es una técnica incipiente, y es por lo tanto difícil decir qué es ficticio y qué es realidad, ya que existen muchos resultados aparentemente contradictorios.

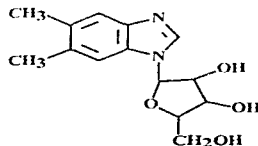
3.6 Productos naturales que contienen el núcleo de benzimidazol.

El núcleo de benzimidazol forma parte de la estructura de algunos compuestos presentes en la naturaleza, como por ejemplo el 5,6-dimetilbenzimidazol, el cual es parte de la estructura de la vitamina B₁₂.

La vitamina B₁₂ cuando es sometida a una hidrólisis ácida, da lugar a la formación de tres sustancias íntimamente relacionadas, y designadas como componentes α , β , y γ . El componente γ es el 5,6-dimetilbenzimidazol (17).



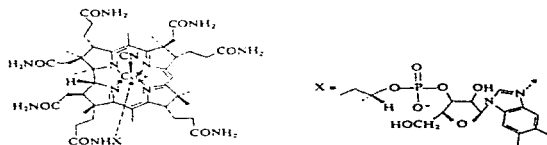
(17)



(18)

El componente β es el 5,6-dimetilbenzimidazol-1- α -D-ribofuranosido (18). El componente α es probablemente un derivado fosforilado de (18), ya que el componente α da lugar al componente β y fosfato cuando es sometido a una hidrólisis ácida.

En base a evidencias confiables, se le ha asignado la siguiente fórmula parcial a la vitamina B₁₂ (19):

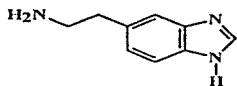


(19)

3.7 Acción biológica de los benzimidazoles.

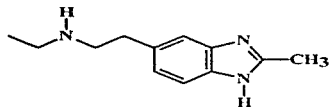
Los benzimidazoles y un gran número de derivados de los mismos poseen una gran variedad de actividades biológicas.

El benzimidazol es relativamente no tóxico y posee un pequeño efecto sobre la presión sanguínea, y sus derivados, el 5(ó 6)- β -aminoetilbenzimidazol y el 2-metil-5(ó 6)-(β -etilaminoetil)benzimidazol provocan un aumento sobre la presión sanguínea.



(20)

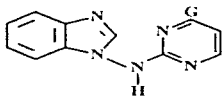
5 (ó 6)-β-aminoetilbenzimidazol



(21)

2-metil-5 (ó 6)-(β-etilaminoetil)benzimidazol

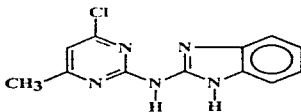
Un gran número de compuestos que presentan la siguiente estructura



(22)

(donde **G** = grupo dialquilaminoalquil), han sido preparados y se usan contra la malaria

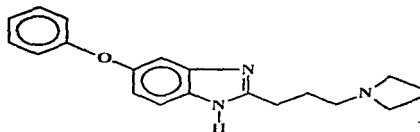
(23):



(23)

2-(2-benzimidazolilamino)-4-cloro-6-metilpirimidina

Otra gran variedad de benzimidazoles han sido preparados y probados como anestésicos locales (24):



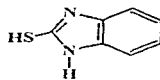
(24)
2-(γ-diethylaminopropil)-5-fenoxibenzimidazol

El benzimidazol muestra actividad anticonvulsiva cuando es administrado en dosis relativamente grandes. También se ha reportado que tiene propiedades como fungicida y que inhibe el crecimiento de varias levaduras y bacterias^{28, 29, 30}.

3.8 Usos de los benzimidazoles.

Un gran número de patentes describen a los derivados del benzimidazol y su uso en la industria textil como agentes suavizantes o emulsificantes, así como dispersantes en la tinción; también se utilizan en el tratamiento de fibras como blanqueadores.

Otros benzimidazoles se han utilizado en la industria fotográfica, como el 2-mercaptobenzimidazol (2-benzimidazoltiona) al que también se le utiliza como antioxidante del caucho y como reactivo específico en la identificación de varios metales (25):



(25)

Varios derivados del benzimidazol se utilizan en la preparación de bloqueadores de los rayos solares mediante la absorción de los rayos ultravioleta.

IV. OBJETIVOS.

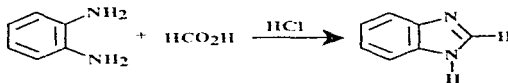
- 4.1** Llevar a cabo la formación de un anillo heterocíclico de cinco miembros con dos heteroátomos de nitrógeno en posición 1,3- fusionado con un anillo de benceno (benzimidazol).
- 4.2** Preparar diversos derivados del benzimidazol utilizando diferentes ácidos carboxílicos para tratar de determinar si existe alguna relación estructura-reactividad.
- 4.3** Con base en el antecedente de que el ácido benzoico no reacciona, se va a estudiar la síntesis de Phillips con el ácido benzoico sustituido en la posición para- (con un grupo electrodonador y un grupo electrotractor), para poder determinar si presenta o no alguna diferencia en cuanto a su reactividad en la síntesis de Phillips.
- 4.4** Determinar el efecto que tendrá en la síntesis de Phillips el tipo de energía utilizada, ya que la reacción se llevará a cabo empleando la fuente de energía tradicional y la energía de microondas.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

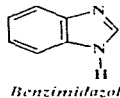
5.1 Obtención de benzimidazoles con sustituyentes alifáticos.

Con respecto al benzimidazol (tabla I) y el 2-metilbenzimidazol (tabla II), se puede observar que en general se obtuvieron los rendimientos más altos cuando se utilizó el ácido clorhídrico al 15% que cuando se utilizó este ácido con una concentración del 38%.

TABLA I



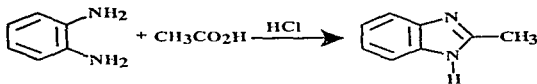
Caracterización del producto:



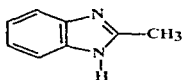
p.f. = 171-172°
R.f. = 0.11 (Hexano-AcOEt 40:60)
Agujas blancas brillantes

Condiciones	Tiempo de reacción	% Rendimiento
HCl 15%	1 hr	60
HCl 15%	2 hrs	56
HCl concentrado	1 hr	49
HCl concentrado	2 hrs	45
Microondas (HCl 15%)	1' 30"	62

TABLA II



Caracterización del producto:

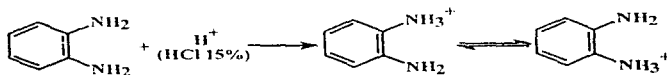


p. f. = 176-177°
R. f. = 0.11 (Hexano-AcOEt 40:60)
Agujas blancas brillantes

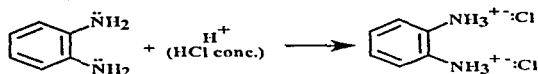
2-Metilbenzimidazol

Condiciones	Tiempo de reacción	% Rendimiento
HCl 15%	1 hr	48
HCl 15%	2hrs	44
HCl concentrado	1 hr	27
HCl concentrado	2 hrs	18
Microondas (HCl 15%)	1' 30"	-

Este resultado lo podemos explicar si tomamos en cuenta que cuando se utiliza el HCl diluido se presenta un equilibrio ácido base con la o-fenilendiamina (*esquema 29*). Por otro lado, cuando se utiliza HCl concentrado no existe dicho equilibrio, encontrándose la o-fenilendiamina en forma de su clorhidrato (*esquema 30*):



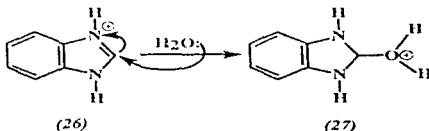
Esquema 29



Esquema 30

Al considerar los dos equilibrios anteriores, se ve que cuando se usa el HCl al 38% no hay base libre (ya que ésta se encuentra como su sal de amonio) para que se pueda formar el enlace carbono-nitrógeno, y este paso es importante, ya que es uno de los primeros pasos para formar el anillo del benzimidazol.

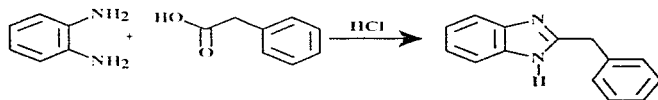
En cuanto a la influencia del tiempo de calentamiento en la reacción, se observa que se obtienen mejores resultados cuando se somete la reacción a un tiempo de calentamiento de una hora. Esto se puede atribuir a que el compuesto que se está generando (el benzimidazol protonado) no es estable y en el momento en el que se forma esta especie (26), aún está en contacto con el medio acuoso de la reacción, de tal forma que es susceptible de ser atacado por un par electrónico del oxígeno del agua, formándose el intermediario (27), y a partir de este intermediario es posible que la reacción sea reversible, y se puedan regenerar las materias primas



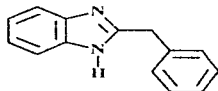
Esquema 31

En cuanto al 2-bencilbenzimidazol (tabla III) y al 2-clorometilbenzimidazol (tabla IV), se puede observar que nuevamente se obtiene el benzimidazol 2-sustituido con un mayor rendimiento cuando utilizamos ácido clorhídrico al 15%, que cuando se utiliza el mismo ácido al 38%, lo cual ya se explicó con anterioridad. Con respecto al tiempo de reacción, se observa que se obtienen mayores rendimientos cuando se somete la reacción a un tiempo de calentamiento de 2 horas.

TABLA III



Caracterización del producto:

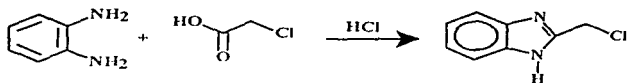


p.f. = 189-190°
R.f. = 0.5 (Hexano-AcOEt 40:60)
Agujas blancas brillantes

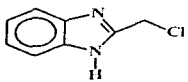
2-Bencilbenzimidazol

Condiciones	Tiempo de reacción	% Rendimiento
HCl 15%	1 hr	13
HCl 15%	2 hrs	32
HCl concentrado	1 hr	6
HCl concentrado	2 hrs	8
Microondas (HCl 15%)	1' 30''	4

TABLA IV



Caracterización del producto:

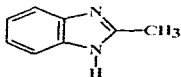


p.f. = 151-153°
 R. f. = 0.53 (Hexano-AcOEt 40:60)
 Agujas crema brillantes

2-Clorometilbenzimidazol

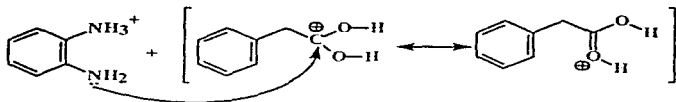
Condiciones	Tiempo de reacción	% Rendimiento
HCl 15%	1 hr	32
HCl 15%	2 hrs	46
HCl concentrado	1 hr	8
HCl concentrado	2 hrs	12
Microondas (HCl 15%)	1' 30"	6

Estos resultados los podemos explicar en base al impedimento estérico presente tanto en el ácido fenilacético como en el ácido monocloroacético, con respecto al benzimidazol (1) y al 2-metilbenzimidazol (28). Como el ácido fenilacético tiene unido un grupo fenilo al metileno, el cual es un grupo muy voluminoso, dificulta el ataque del par electrónico de la o-fenilendiamina sobre el átomo de carbono electrofílico del ácido.



(28)

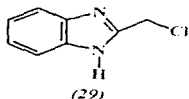
2-metilbenzimidazol



Esquema 32

disminuyendo, por lo tanto, la probabilidad de choques intermoleculares por unidad de tiempo. Es por esta razón que a mayor tiempo de reacción se obtiene un mayor rendimiento, y a menor tiempo de reacción disminuye la cantidad de producto obtenido, debido a la menor cantidad de choques producidos.

En base a los resultados obtenidos al llevar a cabo la síntesis del 2-clorometilbenzimidazol (29) a partir del ácido monocloroacético y de la o-fenilendiamina, se llega a la misma conclusión, ésto es, que el impedimento estérico es el efecto determinante y no el inductivo en la formación del anillo heterocíclico.



(29)
2-clorometilbenzimidazol

Para poder hacer una comparación en base al efecto inductivo en los grupos carbonilo de los diferentes ácidos utilizados, se van a considerar los valores de las constantes de disociación de estos compuestos en agua, de acuerdo a la siguiente ecuación:

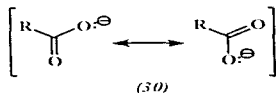


Esquema 33

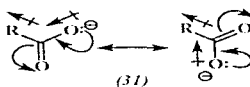
TABLA 10

ACIDO	-R	K_a	pKa
Monocloroacético	$-\text{CH}_2\text{Cl}$	136×10^{-5}	2.87
Fórmico	$-\text{H}$	17.7×10^{-5}	3.75
Fenilacético	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	4.9×10^{-5}	4.31
Acético	$-\text{CH}_3$	1.75×10^{-5}	4.76

De acuerdo con la esquema (33), un ácido carboxílico presentará una disociación más alta conforme más estable sea el ión carboxilato (30):

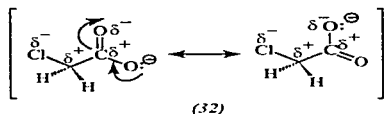


y un factor que influye en la estabilidad de este ión es el efecto inductivo desactivante (-I) que puede presentar el grupo -R, si este tiene dentro de su estructura átomos o grupos electroattractores de electrones (31):

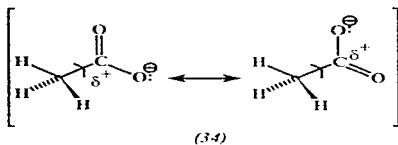
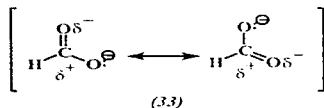


Si consideramos lo anterior, se puede explicar el orden de acidez que se muestra en la tabla 10, ya que el compuesto con una mayor acidez es el ácido monocloroacético, debido a que el átomo de cloro, electronegativo, incrementa la deficiencia electrónica del

grupo carbonilo, por lo que el ión carboxilato es más estable y, en consecuencia, es una base débil (32):



Las mismas consideraciones se pueden hacer con respecto al ácido fórmico,

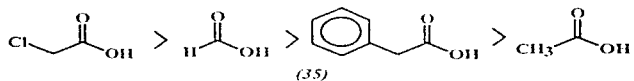


ya que con respecto al ácido acético, el primero presenta una mayor acidez que el segundo, debido a que en el ión acetato, el grupo metilo presenta un efecto inductivo positivo (+I), por lo que disminuye la deficiencia electrónica ya presente en el grupo carbonilo, haciendo menos estable al anión acetato. En cambio, en el anión formiato, el hidrógeno no presenta dicho efecto inductivo (de hecho el átomo de hidrógeno tiene una electronegatividad menor que el átomo de carbono, de 2.1 contra 2.5 en la escala de Pauling, respectivamente), por lo

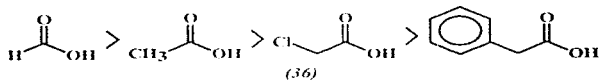
que no disminuye la electrofilia en el grupo carbonilo, resultando ésto en la mayor acidez del ácido fórmico.

En cuanto al ácido fenilacético, se puede concluir que el anillo benzénico presenta un efecto inductivo negativo (-I), ya que es 2.9 veces más ácido que el ácido acético.

Si tomamos los valores de pKa como una medida de la electrofilia del grupo carbonilo en los ácidos carboxílicos utilizados, la reactividad de éstos en la reacción de Phillips (si el paso lento determinante de la velocidad de la reacción es la formación de la amida), sería el siguiente:



pero como el orden de reactividad observado fue:



podemos concluir que el impedimento estérico es el factor importante que determina la velocidad de la reacción, y no el efecto inductivo.

En las gráficas 1 a la 12, se observan estos efectos con claridad.

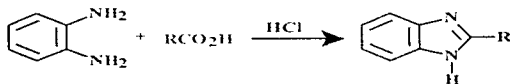
Si hacemos una comparación de los resultados obtenidos (tabla V), se observa que el rendimiento obtenido para cada uno de los productos está de acuerdo con la discusión anterior, en cuanto a que el impedimento estérico es el efecto importante en esta reacción, ya que por ejemplo, el ácido fórmico es un ácido alifático que no presenta impedimento

estérico, luego sigue en reactividad el ácido acético, el cual al ser comparado con el ácido fórmico presenta un mayor impedimento estérico.

Cuando comparamos el ácido acético con los ácidos monocloroacético y fenilacético, observamos que el que presenta menor impedimento estérico es el ácido acético, luego seguiría el ácido monocloroacético y, por último el que presentaría un mayor impedimento estérico sería el ácido fenilacético.

Con respecto a los resultados obtenidos al utilizar las microondas, se observa que la única reacción que se llevó a cabo por este método, fue la correspondiente a la obtención del benzimidazol, ya que mediante este procedimiento en 90 segundos se obtiene el mismo rendimiento que cuando se calienta a reflujo durante una hora. Sin embargo, esto no sucede con los otros ácidos carboxílicos (tabla V).

TABLA V

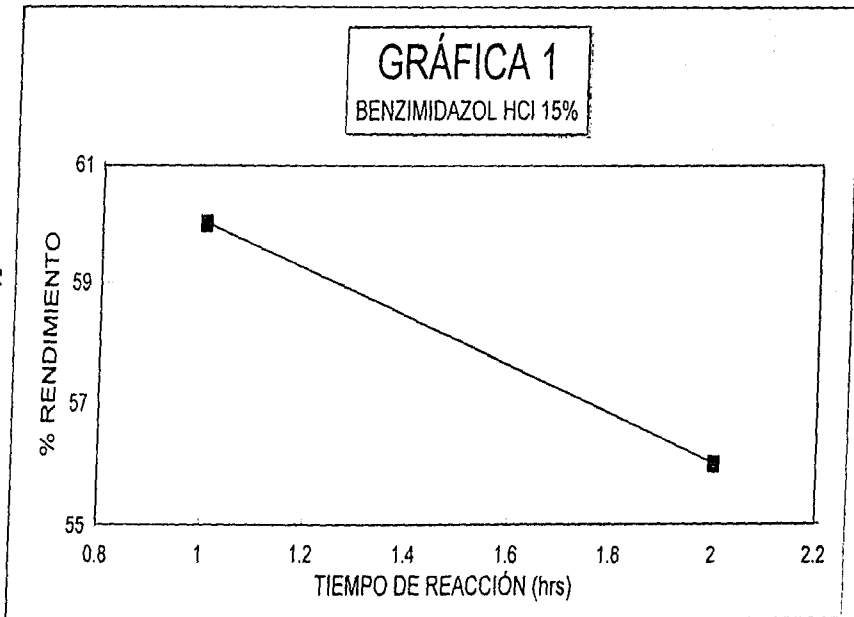


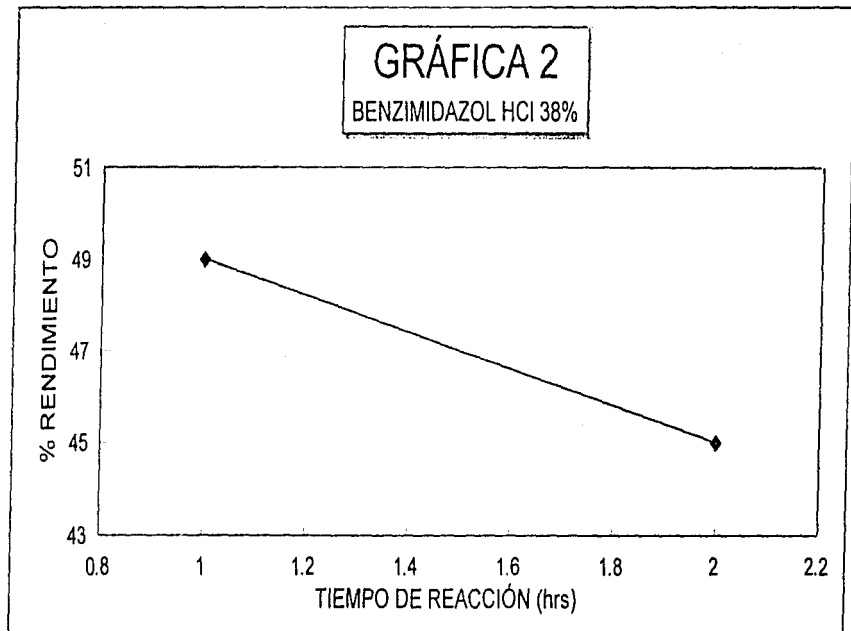
RENDIMIENTOS GENERALES

Sustituyente	Método de calentamiento tradicional				Microondas HCl 15%
	HCl 15%		HCl 38 %		
R	1 hr	2 hrs	1 hr	2 hrs	1' 30"
- H	60	56	50	45	62
- CH ₃	48	46	27	18	-
- CH ₂ - Cl	32	44	8	12	7
- CH ₂ - Ph	13	32	6	8	6

En base a estos resultados se puede concluir que el método de las microondas, con tiempos de irradiación de 90 segundos, no es de utilidad para obtener los benzimidazoles.

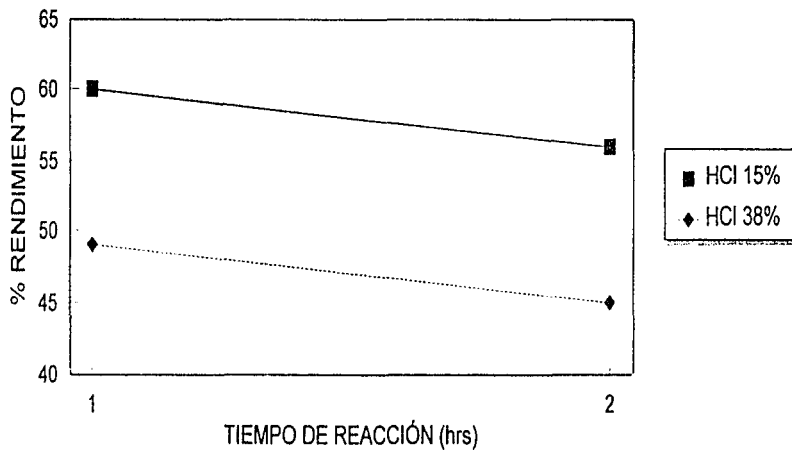
Sin embargo, falta probar el uso de soportes sólidos en estas reacciones, como el tonsil, la montmorilonita, la sílica, o bien la alúmina.





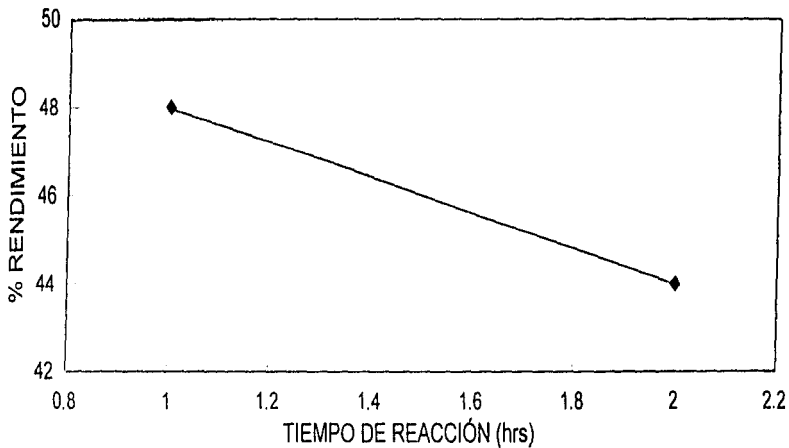
GRÁFICA 3

BENZIMIDAZOL



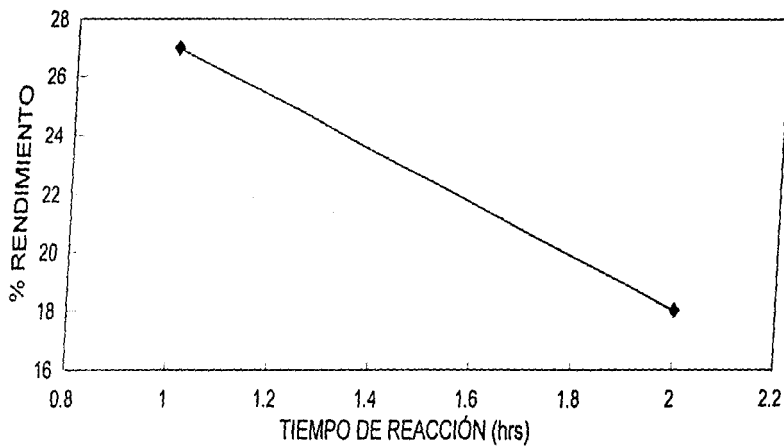
GRÁFICA 4

2-METILBENZIMIDAZOL HCl 15%

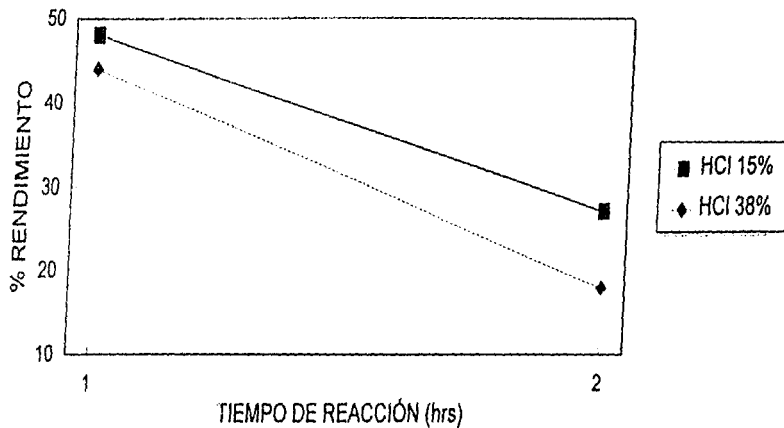


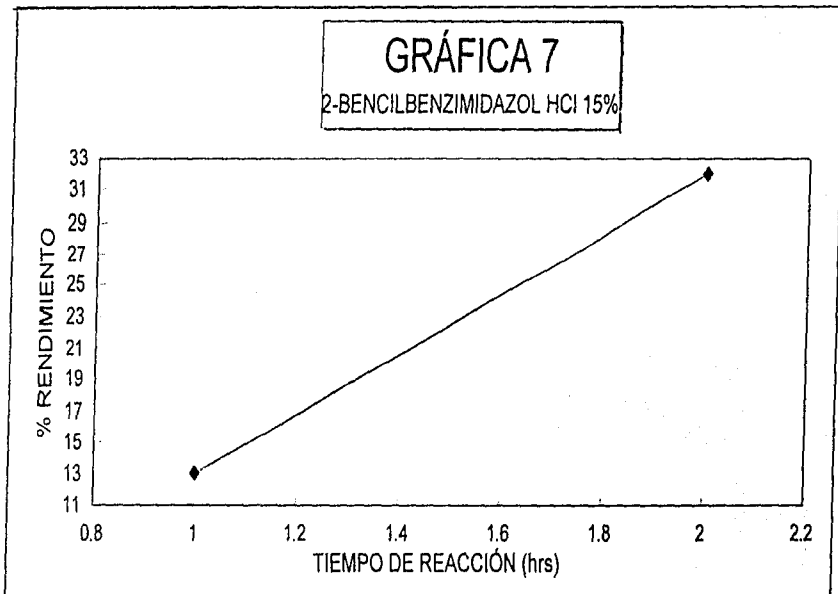
GRÁFICA 5

2-METILBENZIMIDAZOL HCl 38%



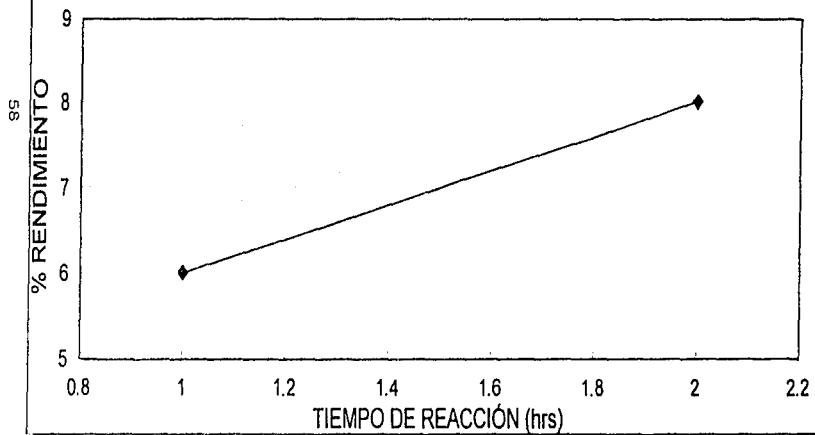
GRÁFICA 6
2-METILBENZIMIDAZOL





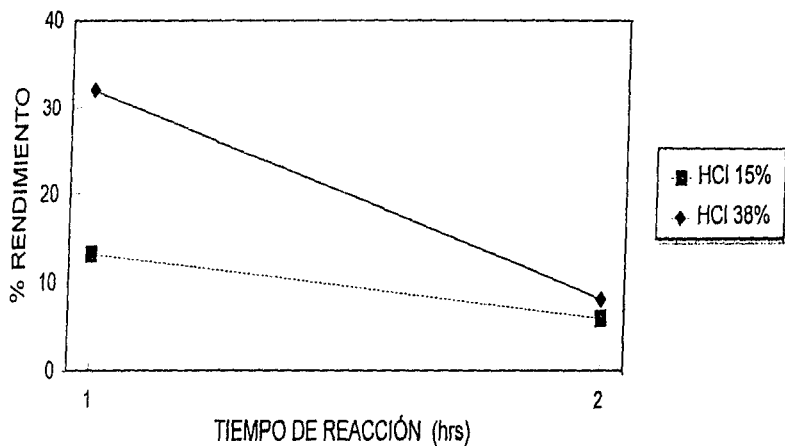
GRÁFICA 8

2-BENCILBENZIMIDAZOL HCl 38%



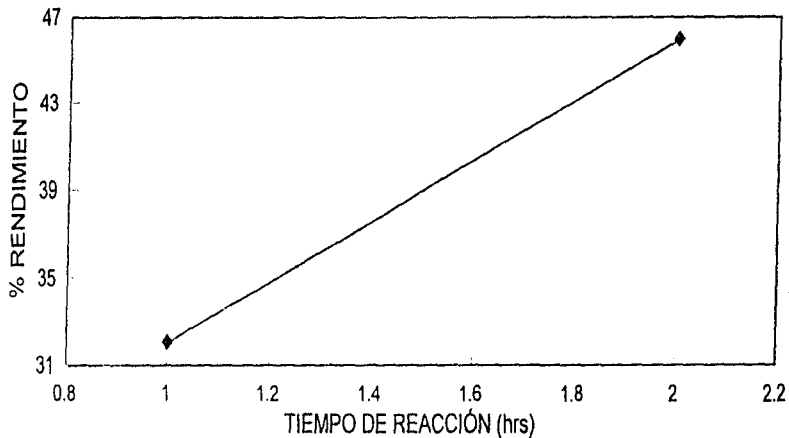
GRÁFICA 9

2-BENCILBENZIMIDAZOL



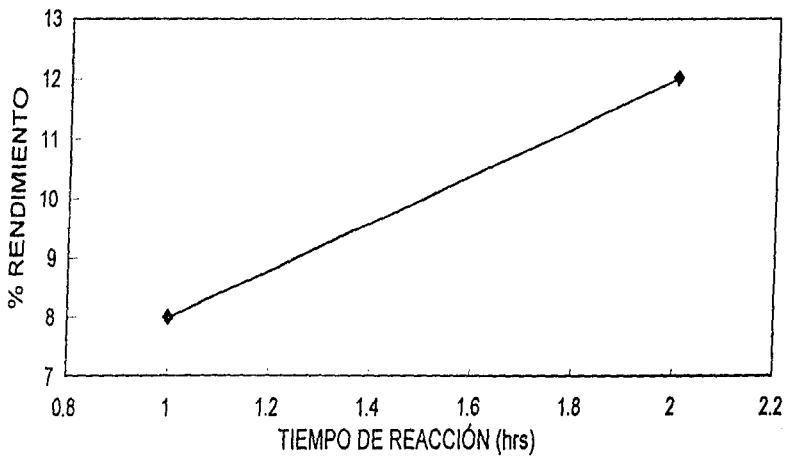
GRÁFICA 10

2-CLOROMETILBENZIMIDAZOL HCl15%

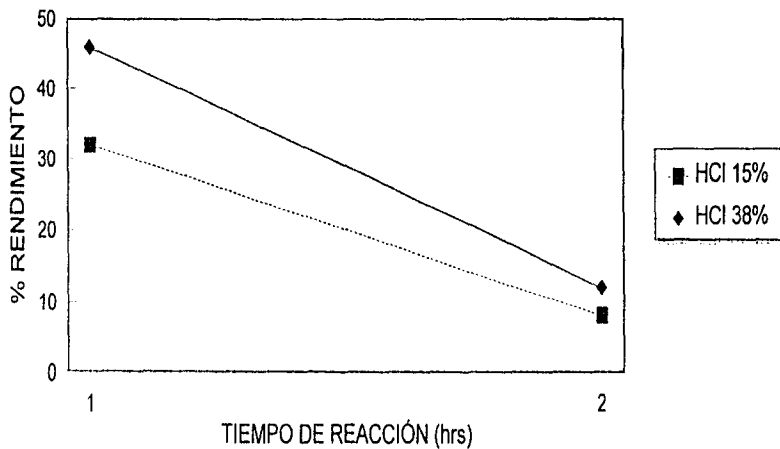


GRÁFICA 11

2-CLOROMETILBENZIMIDAZOL HCl 38%

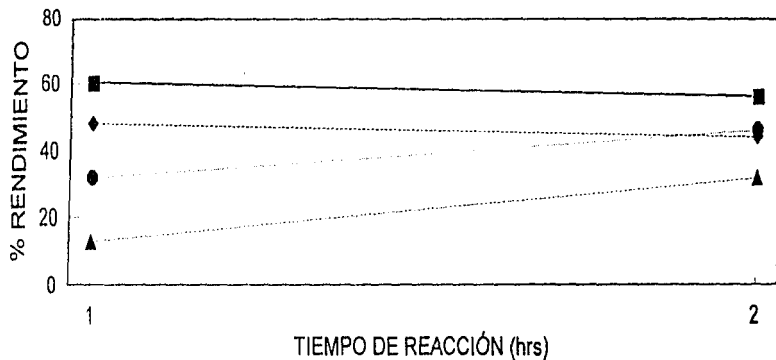


GRÁFICA 12
2-CLOROMETILBENZIMIDAZOL



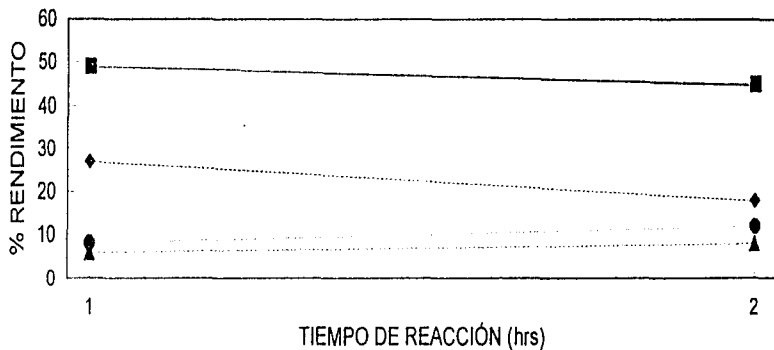
GRÁFICA 13

HCl 15%



GRÁFICA 14

HCl 38%



■ BENZIMIDAZOL

◆ 2-METILBENZIMIDAZOL

▲ 2-BENCILBENZIMIDAZOL

● 2-CLOROMETILBENZIMIDAZOL

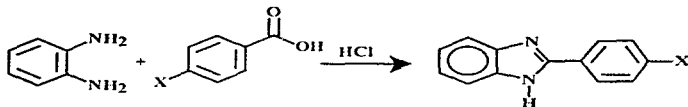
5.2. Obtención de benzimidazoles con sustituyentes aromáticos.

Al llevar a cabo la reacción con el ácido benzoico (tabla VI), con el ácido *p*-hidroxibenzoico (tabla VII) y con el ácido *p*-nitrobenzoico, bajo las condiciones en las cuales ya habían reaccionado los ácidos carboxílicos alifáticos (ácido clorhídrico al 15% y al 38%), no se obtuvieron los derivados del benzimidazol deseados, tal como estaba descrito en la literatura. Ante estos resultados se decidió seguir las siguientes estrategias:

- a)* Utilizar malla molecular en polvo (de 4-5 Å) para eliminar el agua del seno de la reacción y con esto desplazar el equilibrio hacia la formación de los productos.
- b)* Llevar a cabo la reacción utilizando un derivado del ácido carboxílico.

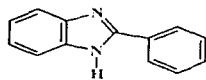
Los resultados obtenidos se muestran a continuación.

TABLA VI



a) Cuando la X=H, ácido benzoico.

Caracterización del producto:



p. f. = 291-293°
R. f. = 0,57 (Hexano-AcOEt 40:60)
Agujas de color café caqui brillantes

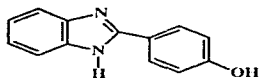
2-fenil-1H-benzimidazol

Materia Prima	Condiciones	Tiempo de reacción	% Rendimiento
Acido benzoico	HCl 25%	48 horas	6
Benzoato de etilo	HCl 25%	48 horas	9

TABLA VII

b) Cuando la X=OH, ácido *p*-hidroxibenzoico.

Caracterización del producto:



p.f. = 284-285°
R.f. = 0.5 (Hexano-AcOEt 40:60)
Agujas de color rojo ladrillo brillantes

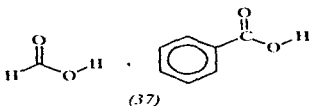
2-(4'-hidroxifenil)-1H-benzimidazol

Materia Prima	Condiciones	Tiempo de reacción	% Rendimiento
Acido <i>p</i> -hidroxibenzoico	HCl 25%	48 horas	7
<i>p</i> -hidroxibenzoato de metilo	HCl 25%	48 horas	7

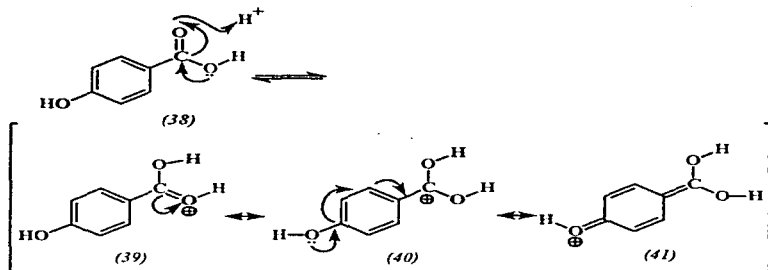
Al llevar a cabo la reacción de acuerdo a la estrategia del inciso (a), se logró obtener el 2-fenilbenzimidazol como puede observarse en la tabla VI, con un rendimiento del 6%; y cuando se llevó a cabo la reacción con el ácido *p*-hidroxibenzoico, se obtuvo el 2-(4'-hidroxifenil)-1H-benzimidazol con un rendimiento del 7%. Bajo las mismas condiciones de reacción no se logró obtener el 2-(4'-nitrofenil)-1H-benzimidazol.

Por otro lado, al llevar a cabo la reacción de acuerdo a las condiciones del inciso (b), con el benzoato de etilo se logró obtener el 2-fenilbenzimidazol con un rendimiento del 9%; y cuando se llevó a cabo la reacción con el *p*-hidroxibenzoato de metilo se obtuvo el 2-(4'-hidroxifenil)-1H-benzimidazol con un rendimiento del 7%. Sin embargo, no se obtuvo el derivado del benzimidazol cuando se utilizó el *p*-nitrobenzoato de metilo.

Como ya se había demostrado en el caso de la serie alifática que el factor inductivo no era importante, sino el impedimento estérico, ésto lo corroboramos al llevar a cabo la reacción con el ácido benzoico y sus derivados, ya que si comparamos al ácido fórmico con el benzoico, se ve con claridad que existe un mayor impedimento en el ácido aromático que en el alifático:

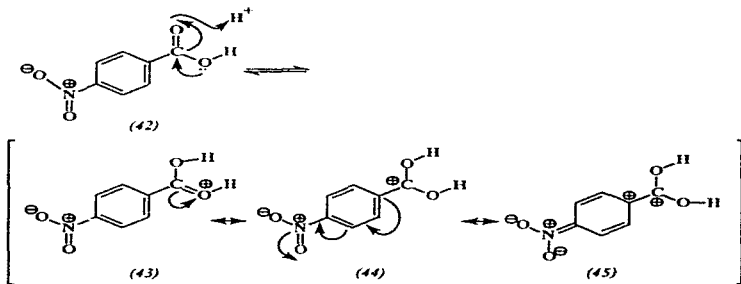


Se corroboró que el efecto inductivo no es el factor importante en esta reacción, ya que con los dos derivados del ácido benzoico que se utilizaron, el ácido *p*-hidroxibenzoico y el ácido *p*-nitrobenzoico, se presentan en cada uno de ellos efectos inductivos inversos, ya que por un lado, el grupo hidroxilo en el ácido *p*-hidroxibenzoico presenta un efecto inductivo positivo (+I), como se muestra en el siguiente esquema (34):



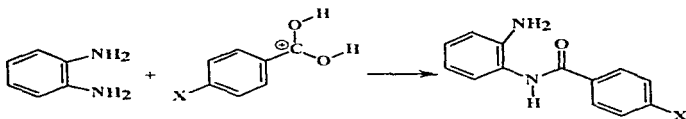
Esquema 34

y con el ácido *p*-nitrobenzoico, el grupo nitro, electroattractor de electrones, presenta un efecto inductivo negativo (-I), como se muestra en el esquema (35):



Esquema 35

Si el efecto inductivo fuese el factor importante en la reacción de Phillips, en base a las formas resonantes mostradas en los esquemas (34) y (35), se puede llegar a la conclusión de que si el paso lento determinante de la reacción fuese la formación de la amida:



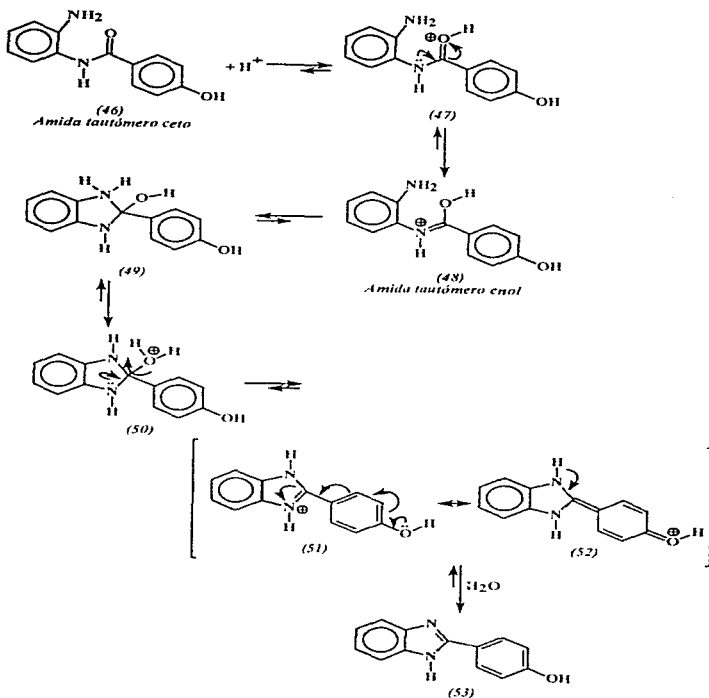
Esquema 36

el compuesto más reactivo sería el ácido *p*-nitrobenzoico, ya que por las formas resonantes, y por el efecto inductivo del grupo nitro, se puede ver que el grupo carbonilo del grupo carboxilo sufre un incremento en su electrofilia, sobre todo en la forma resonante (45). En adición, el compuesto menos reactivo sería el ácido *p*-hidroxibenzoico, en el cual el grupo hidroxilo, por el efecto inductivo y por el efecto resonante, se ve con claridad, sobre todo en la forma resonante (41), que el grupo carbonilo del grupo carboxilo, ve disminuida su electrofilia.

En base a los resultados obtenidos, la conclusión a la que se puede llegar es que el efecto inductivo no es el importante en esta reacción, ya que con el ácido *p*-nitrobenzoico, el cual posee un grupo electrotractor como lo es el grupo nitro, que por efecto inductivo (-I) y resonante incrementa la electrofilia del grupo carbonilo haciéndolo más reactivo, la reacción no procedió.

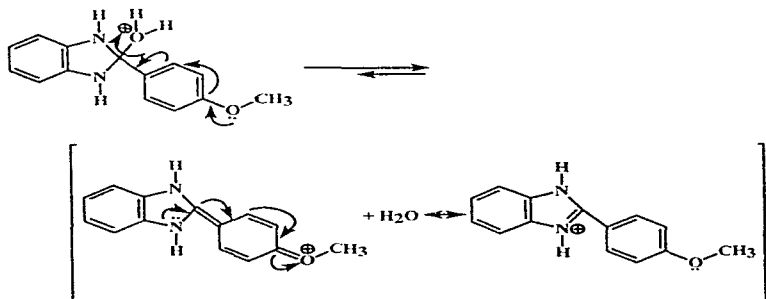
La reacción procedió con ácido benzoico, con el ácido *p*-hidroxibenzoico, con el benzoato de etilo y con el *p*-hidroxibenzoato de metilo, pero los rendimientos fueron muy bajos con respecto a todos los ácidos carboxílicos alifáticos, lo cual podemos atribuir, como ya se comentó, al impedimento estérico, ya que todos los ácidos benzoicos presentan un mayor impedimento estérico que cualquiera de los ácidos alifáticos utilizados.

Para tratar de buscar una explicación al hecho de que sí reaccionaron el ácido *p*-hidroxibenzoico y el *p*-hidroxibenzoato de metilo (y que no reaccionaron los derivados nitrados correspondientes), tenemos que considerar los siguientes pasos en el mecanismo de reacción:



Como se puede ver, la eliminación del agua en el intermediario (51), da lugar a un carbocación, el cual es estabilizado tanto por el átomo de nitrógeno como por todo el anillo benecíco, así como por el grupo hidroxilo (formas resonantes (51) - (52)). Sin embargo, el rendimiento es bajo. En el caso del *p*-hidroxibenzoato de metilo, la molécula que se elimina es metanol.

Si este análisis es válido, se puede planear un experimento para comprobar esta hipótesis, lo recomendable sería utilizar como sustrato al *p*-metoxibenzoato de metilo, y no obstante de que el sustrato en sí presenta impedimento estérico, es probable que el grupo metoxi favorezca una mejor dispersión de la carga del carbocación y se favorezca la formación del 2-(4-metoxifenil)-benzimidazol.



Esquema 38

El uso de la energía de las microondas no dió los resultados esperados, ya que estos productos no se pudieron obtener debido a que, como puede observarse en las tablas de

resultados, los tiempos de reacción utilizando la energía tradicional son muy largos, por lo que es muy probable que utilizando la energía de las microondas se deba calentar por un tiempo de reacción mayor, y debido a que los reactores de teflón con los que se probaron en este trabajo en el laboratorio no soportan ese calentamiento durante tiempos tan prolongados, no fue factible llevar a cabo dichas reacciones durante tiempos de reacción largos.

5.3 Espectroscopía Infrarroja de los Benzimidazoles.

En esta sección se tratará en forma generalizada para todos los productos obtenidos, ya que por ser muy similares, resultaría repetitivo tratarla individualmente para cada derivado de benzimidazol. Ahora bien, las bandas que resulten realmente características para algún derivado en particular serán comentadas oportunamente.

5.3.1 Anillo aromático.

El espectro de infrarrojo muestra bandas de absorción por alargamiento (stretching) de 3000-3100 cm^{-1} características del anillo aromático. De 736-748 cm^{-1} se observa una banda de flexión fuera del plano debida al enlace C-H del anillo aromático. Se observan también las absorciones que ocurren en pares y que son igualmente características del anillo aromático (1600 y 1450 cm^{-1}), las cuales se observan entre 1448 y 1456 cm^{-1} .

La vibración por alargamiento del enlace $C_{\text{aromático}}-N$ se observa entre 1220 y 1270 cm^{-1} .

5.3.2 Benzimidazoles.

Los benzimidazoles se asocian fuertemente por puentes de hidrógeno, por lo que muestran bandas anchas y fuertes de 3300 a 2800 cm^{-1} . Estas bandas que corresponden al enlace N-H, indican la asociación polimérica intermolecular por puentes de hidrógeno.

Las vibraciones del enlace C-H de stretching también ocurren en este intervalo y no pueden distinguirse entre las frecuencias de stretching del enlace N-H.

Las bandas derivadas principalmente de los modos de vibración stretching del enlace C=C y del enlace C=N aparecen en la misma región y no pueden distinguirse. Las vibraciones sobre el plano del enlace C=C del benceno dan lugar a cuatro bandas cerca de 1600, 1580, 1500 y 1450 cm^{-1} .

Todos los benzimidazoles presentan bandas intensas de 1500-1400 cm^{-1} , las cuales pueden ser atribuidas a las vibraciones de la molécula en el plano. Las bandas que aparecen regularmente en los espectros de benzimidazoles se encuentran alrededor de 1000 y 960 cm^{-1} , las cuales pueden asociarse con modos de vibración del anillo de benceno. Así mismo aparecen bandas entre 760 y 880 cm^{-1} , que se asocian con los modos de vibración del anillo heterocíclico. Las deformaciones fuera del plano del enlace C-H, así como deformaciones del anillo dentro del plano causan absorción en la región de 1000-650 cm^{-1} .

5.3.3 Benzimidazoles sustituidos.

El espectro de la mayoría de los benzimidazoles sustituidos presenta dos bandas, una alrededor de 1620 cm^{-1} y la otra alrededor de 1590 cm^{-1} . La banda de 1590 cm^{-1} es en general más intensa, debido a la conjugación entre los anillos del benceno y del imidazol. Las frecuencias de estas bandas varían en función de la electronegatividad del sustituyente. Los benzimidazoles 2-sustituidos presentan una menor variación en la frecuencia de estas bandas, ya que los grupos en esta posición son menos aptos para influir en las vibraciones del anillo de benceno. La sustitución en la posición -2 va acompañada por la aparición de

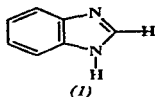
una banda ligeramente intensa alrededor de 1550 cm^{-1} . Esta banda se ha reportado como característica de la 2-sustitución.

El espectro de los benzimidazoles 2-sustituídos presenta una banda intensa alrededor de 1320 cm^{-1} , y una banda con una intensidad media alrededor de 1380 cm^{-1} . Los compuestos heterocíclicos también muestran una serie de bandas características en el intervalo de $1250\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$, región que puede ser asignada a las deformaciones en el plano del C-H y a los modos de vibración (breathing) del anillo.

El patrón encontrado en los espectros de los benzimidazoles 2-sustituídos es menos constante; sin embargo, una banda de intensidad media se observa alrededor de 960 cm^{-1} .

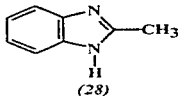
El espectro de los benzimidazoles 2-sustituídos presenta una banda ligeramente constante alrededor de 850 cm^{-1} de intensidad variable, así como una banda intensa entre $747\text{-}733\text{ cm}^{-1}$. Esta banda es la más intensa en esta región, así como en todo el espectro, la cual puede ser atribuida a la frecuencia de doblamiento del enlace C-H fuera del plano. Una banda de intensidad intermedia a débil, también está presente alrededor de 760 cm^{-1} .

a) *Benzimidazol*. (Espectro 1).



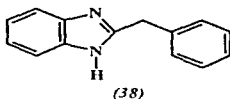
El espectro de infrarrojo del benzimidazol presenta dos bandas de baja intensidad en 1624 y 1588 cm^{-1} , correspondientes a las vibraciones sobre el plano del enlace $\text{C}=\text{C}$ del benceno.

b) *2-Metilbenzimidazol*. (Espectro 2):



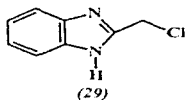
En 736 cm^{-1} se observa la banda originada por la frecuencia de flexión fuera del plano del enlace $\text{C}-\text{H}$, y en 1556 cm^{-1} se observa la banda característica de un benzimidazol 2-sustituido.

c) 2-Benzilbenzimidazol. (Espectro 3).



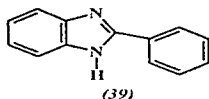
En el espectro se observa una banda en 1536 cm^{-1} y otra en 768 cm^{-1} las cuales son características de un benzimidazol 2-sustituido; y en 694 cm^{-1} se observa una banda que indica la existencia de un anillo aromático mono-sustituido.

d) 2-Clorometilbenzimidazol. (Espectro 4).



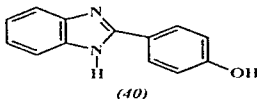
En 1564 cm^{-1} se observa la banda característica de un benzimidazol 2-sustituido; y en 748 cm^{-1} se observa la banda característica del enlace C-Cl.

e) 2-fenil-1H-benzimidazol. (Espectro 5).



En este espectro se observan las bandas características de una mono-sustitución en el anillo aromático de 668 a 742 cm^{-1} , las cuales corresponden al anillo bencénico localizado en la posición 2- del benzimidazol. Además de observarse un espectro con bandas finas, alargadas e intensas que caracterizan la presencia de grupos aromáticos.

f) 2-(4'-hidroxifenil)-1H-benzimidazol. (Espectro 6).

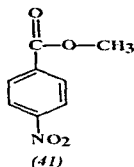


En primer lugar, se observa un espectro con bandas finas e intensas característico de grupos aromáticos.

En 3408 cm^{-1} se observa la banda característica del grupo hidroxilo correspondiente al enlace -OH, esta señal aparece ligeramente alargada y no ancha por la formación de puentes de hidrógeno con las demás moléculas de benzimidazol, por lo que se encuentra muy asociado; de 1500 a 1420 cm^{-1} se observan dos bandas de flexión sobre el plano, correspondientes al grupo hidroxilo asociado. También se observa la banda de confirmación de fenol, la cual es una banda pequeña en 642 cm^{-1} .

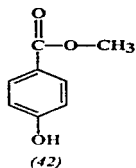
5.3.4 Espectroscopía infrarroja de los ésteres metílicos derivados del ácido p-nitrobenzoico y del ácido p-hidroxibenzoico.

g) *p*-nitrobenzoato de metilo. (Espectro 7).



Se puede observar un espectro característico que contiene un grupo aromático con bandas alargadas e intensas. Por otro lado, de 3000 a 3100 cm^{-1} se observan las bandas que confirman la presencia del grupo fenilo sustituido. En 2956 cm^{-1} se encuentra la banda correspondiente al metilo del éster. Ahora bien, en 1720 cm^{-1} se encuentra la banda característica del grupo carbonilo del éster, así como en 1104 cm^{-1} y 1274 cm^{-1} se encuentran un par de bandas correspondientes a las vibraciones de alargamiento simétricas y asimétricas del carbonilo. Por último, en 1524 cm^{-1} se observa una banda que corresponde a la vibración asimétrica del grupo nitro y en 1344 cm^{-1} la banda característica de vibración simétrica del grupo nitro.

h) p-hidroxibenzoato de metilo. (Espectro 8).

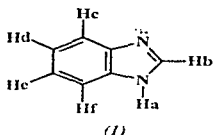


En el espectro se observan dos bandas finas, alargadas e intensas en 1606 y 1588 cm^{-1} lo que nos indica la presencia de, por lo menos, un grupo aromático.

En 3312 cm^{-1} se observa una banda ancha ligeramente alargada (debida a asociación) del grupo hidroxilo. Por otro lado, se observa una banda en 2962 cm^{-1} la cual corresponde al grupo metilo. En 1680 cm^{-1} se observa la banda correspondiente al carbonilo del éster así como en 1314 y 1434 cm^{-1} se observan dos bandas de flexión sobre el plano características del grupo -OH asociado; por último se observan en 1164 cm^{-1} y 1314 cm^{-1} un par de bandas características del enlace del tipo C-O-CH₃ de un éster metílico.

5.4 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear-¹H de los productos sintetizados.

i) Benzimidazol. (Espectro 9).



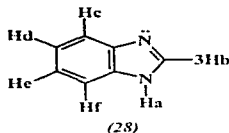
En el espectro R.M.N.-¹H, el hidrógeno ácido del benzimidazol se observa en 6.3 ppm (Ha) como una señal ancha que desaparece con agua deuterada (D₂O), señal que integra para un hidrógeno. El hidrógeno del carbono C-2 se observa como un singlete en 8.0 ppm (Hb). El sistema A₂B₂ que caracteriza a los benzimidazoles y que integra para cuatro hidrógenos, se observa en 7.6 ppm (Hc, Hd) para los hidrógenos en C-4 y C-7; y en 7.15 ppm (He, Hd) para los hidrógenos en C-5 y C-6.

Constantes de acoplamiento:

$$J_{orto}: J_{fe} = J_{ed} = J_{dc} = 6.0 \text{ Hz}$$

$$J_{meta}: J_{fd} = J_{ec} = 3.0 \text{ Hz}$$

j) *2-Metilbenzimidazol*. (Espectro 10).



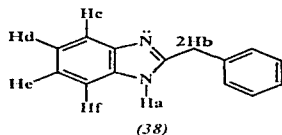
El hidrógeno ácido del 2-metilbenzimidazol se encuentra en 9.28 ppm como una señal ancha que desaparece con agua deuterada. Los hidrógenos del metilo aparecen como un singulete en 2.51 ppm, el cual integra para tres hidrógenos (3Hb). El sistema A_2B_2 , que integra para cuatro hidrógenos, aparece en 7.45 ppm (He, Hf) para los hidrógenos en C-4 y C-7; y en 7.05 ppm (Hc, Hd) para los hidrógenos de los carbonos C-5 y C-6

Constantes de acoplamiento:

$$J_{orto}: J_{fe} = J_{de} \neq J_{ed} = 6.0 \text{ Hz}$$

$$J_{meta}: J_{fd} = J_{ec} = 3.0 \text{ Hz}$$

D) 2-Bencilbenzimidazol. (Espectro 11).

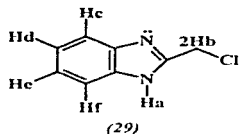


En el espectro del 2-bencilbenzimidazol, el hidrógeno ácido del anillo de benzimidazol se observa como una señal ancha en 9.25 ppm (Ha) que desaparece con agua deuterada y que integra para un hidrógeno. Los hidrógenos del metileno aparecen como un singulete que integra para dos hidrógenos en 4.17 ppm (2Hb). En 7.48 ppm se observa un multiplete que integra para cinco hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos del fenilo, y al cual no se le pudieron determinar las constantes de acoplamiento. Por último, el sistema A₂B₂ que caracteriza a los benzimidazoles y que integra para cuatro hidrógenos, se observa en 7.48 ppm (Hc, Hf) para los hidrógenos en los carbonos C-4 y C-7; y en 7.1 ppm (Hd, He) para los hidrógenos en los carbonos C-5 y C-6. Constantes de acoplamiento:

$$J_{orto} = J_{fe} = J_{ed} = J_{de} = 6.0 \text{ Hz}$$

$$J_{meta} = J_{fd} = J_{ec} = 3.0 \text{ Hz}$$

D) 2-Clorometilbenzimidazol. (Espectro 12).

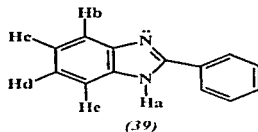


En el espectro de R.M.N.-¹H, el hidrógeno ácido del 2-clorometilbenzimidazol aparece en 8.58 ppm como una señal ancha (Ha) que desaparece con agua deuterada (D₂O) y que integra para un hidrógeno. En 4.86 ppm se encuentran los hidrógenos (2Hb) del metileno, que por estar influenciados por la electronegatividad del átomo de cloro aparecen a campo bajo, por estar desprotegidos; esta señal se observa como un singulete que integra para dos hidrógenos. Finalmente, el sistema A₂B₂, característico de los benzimidazoles y que integra para cuatro hidrógenos se observa en 7.52 ppm (Hc, Hf) para los hidrógenos en los carbonos C-4 y C-7; y en 7.1 ppm (Hd, He) para los hidrógenos en los carbonos C-5 y C-6. Se observan las mismas constantes de acoplamiento:

$$J_{orto} = J_{fe} = J_{ed} = J_{de} = 6.0 \text{ Hz}$$

$$J_{meta} = J_{fd} = J_{ec} = 3.0 \text{ Hz}$$

m) 2-fenil-1H-benzimidazol. (Espectro 13).

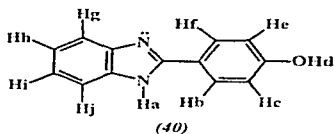


En el espectro de R.M.N.-¹H para el 2-fenilbenzimidazol, el hidrógeno ácido del anillo del benzimidazol se observa en 9.52 ppm (Ha) como una señal ancha que desaparece con agua deuterada, y el cual integra para un hidrógeno. En 7.55 ppm se observa un multiplete que integra para cinco hidrógenos y el cual corresponde a los hidrógenos del fenilo, no pudiendo determinarse las constantes de acoplamiento. El sistema A₂B₂, característico de los benzimidazoles y que integra para cuatro hidrógenos, se observa en 8.23 ppm (Hb, He) para los hidrógenos en C-4 y C-7; y en 7.15 ppm (Hc, Hd) para los hidrógenos en C-5 y C-6. Constantes de acoplamiento:

$$J_{orto}: J_{ed} = J_{de} = J_{cb} = 6.0 \text{ Hz}$$

$$J_{meta}: J_{ec} = J_{db} = 3.0 \text{ Hz}$$

n) 2-(4'-hidroxifenil)-1H-benzimidazol. (Espectro 14).

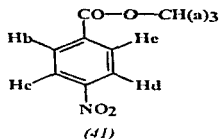


En el espectro se observan dos señales anchas que desaparecen con agua deuterada, y los cuales integran para un hidrógeno cada uno. El que aparece en 8.99 ppm (Hd) corresponde al hidrógeno del grupo -OH, ya que por ser un donador de electrones su señal aparece a campo más alto; y el que se observa en 9.35 ppm (Ha) corresponde al hidrógeno del grupo N-H. En 7.05 ppm (Hc, He) y en 8.4 ppm (Hb, Hf) se observa un sistema A_2B_2 el cual corresponde al anillo aromático que se encuentra como sustituyente y que integra para cuatro hidrógenos, con una constante de acoplamiento orto de: $J_{bc} = H_{fe} = 9.0$ Hz. Y en 7.65 ppm (Hg, Hj) y 7.24 ppm (Hh, Hi) se observa otro sistema A_2B_2 propio de los benzimidazoles, que integra para cuatro hidrógenos, y con las siguientes constantes de acoplamiento:

$$J_{orto}: J_{ji} = J_{ih} = J_{hg} = 6.0 \text{ Hz}$$

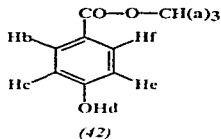
$$J_{meta}: J_{bj} = J_{ig} = 3.0 \text{ Hz}$$

o-*p*-nitrobenzoato de metilo. (Espectro 15).



En este espectro se observan dos señales importantes, la primera es la que corresponde a los hidrógenos del metilo del éster y que aparecen como una señal singlete que integra para tres hidrógenos y que aparece en 3.98 ppm (3Ha), a campo bajo, debido a que se encuentran desprotegidos por el grupo carbonilo del éster. Finalmente, en 8.35 ppm (Hc, Hd) y en 8.2 ppm (Hb, He) aparecen los hidrógenos correspondiente a un sistema A₂B₂, el cual se observa claramente y que corresponde a los hidrógenos del anillo aromático, integrando para cuatro hidrógenos. Los desplazamientos fueron así asignados ya que el grupo nitro es un electroattractor más fuerte que el grupo éster, y debido a esto desproteje más a los hidrógenos Hc y Hd que aparecen, por lo tanto, a campo más bajo. La constante de acoplamiento que se observa es la orto, con un valor de 9.0 Hz (Jbc y Jed).

p-Hidroxibenzato de metilo. (Espectro 16).



En el espectro de R.M.N.-¹H, aparece en 9.72 ppm (Hd) el hidrógeno ácido del grupo -OH, que desaparece con agua deuterada e integra para un hidrógeno. Los hidrógenos del metilo aparecen como una señal singulete en 3.83 ppm (3Ha) a campo bajo, debido a la desprotección del grupo carbonilo del éster. En 6.87 ppm (Hc, He) y en 7.9 ppm (Hb, Hf) aparece un sistema A₂B₂ que se observa claramente y que corresponde a los hidrógenos del anillo aromático. La constante de acoplamiento que se observa es la orto, con un valor de 9.0 Hz (Jbc y Jfe). Los desplazamientos se presentan de esta forma, debido a que el grupo éster desprotege a los hidrógenos Hb y Hf, por lo que su señal se corre a campo más bajo. En cambio, el grupo hidroxilo, por ser donador de electrones protege a los hidrógenos Hc y He, por lo que aparecen a campo alto.

VI. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns, están en grados centígrados y no fueron corregidos.

Los espectros de Infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 559-B de rejilla, en pastilla de bromuro de potasio. Las longitudes de onda de absorción de las bandas características se dan en cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (R.M.N.- ^1H) se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390, utilizando cloroformo deuterado o dimetilsulfóxido deuterado como disolventes y tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en ppm relativas al TMS utilizando el parámetro δ .

Las reacciones en microondas se llevaron a cabo en un horno convencional Sharp Carousel II.

El avance de las reacciones se verificó por cromatografía en capa fina utilizando placas de sílica gel 60 F 254 Aldrich como adsorbente y vapores de yodo o lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25) como reveladores.

El R.F. de los productos obtenidos se determinó de igual manera por cromatografía en capa fina, utilizando el mismo tipo de placas y con la proporción de eluyentes como sigue: hexano-acetato de etilo (40:60).

6.1 Obtención de benzimidazoles con sustituyentes alifáticos.

En un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml, se colocaron 1.1 g (0.0101 mol) de o-feniléndiamina y la cantidad de mililitros indicados en la tabla 11 tanto de ácido carboxílico como de ácido clorhídrico al 15%. Se mezclaron homogéneamente a través de agitación magnética, y se conectó un refrigerante de agua en posición de reflujo y se llevó la mezcla de reacción a una ebullición suave, calentando con un baño de aceite de silicón a 100°C durante *i)* 1 hora y *ii)* 2 horas.

Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con aproximadamente 40 ml de agua y se añadió lentamente y con agitación carbonato de sodio hasta precipitación completa del producto. El producto se aisló por filtración al vacío y se recriсталizó de acuerdo a los disolventes marcados en la tabla 11.

TABLA 11

Acido carboxílico	gramos (g)	militros (ml)	No. de mol	HCl 15% (ml)	Recriсталizar de:
Fórmico	3.5	2.9	0.0761	20	agua
Acético	2.95	2.8	0.0492	20	agua
Monocloro-acético	1.71	-	0.0182	20	par de disolventes: etanol-agua
Fenilacético	2.45	-	0.0180	20	mezcla metanol-agua 66:33

Se repitió el procedimiento anterior utilizando ahora 20 ml de ácido clorhídrico concentrado para cada uno de los diferentes ácidos carboxílicos alifáticos.

1. *Benzimidazol*.

IR (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3000-3100, 1624, 1588, 1458, 1248, 748.

RMN- ^1H (CHCl_3 -DMSO, ppm): δ 6.3 (s.a, 1H), 8.0 (s.b, 1H), 7.6 y 7.5 (A_2B_2 , 4H).

2. *2-Metilbenzimidazol*.

IR (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3000-3100, 1622, 1556, 1448, 1270, 1218, 838, 736.

RMN- ^1H (CHCl_3 -DMSO, ppm): δ 9.28 (s.a, 1H), 2.51 (s.b, 3H), 7.45 y 7.05 (A_2B_2 , 4H).

3. *2-Clorometilbenzimidazol*.

IR (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3000-3100, 2896, 1618, 1564, 1486, 1454, 1378, 1320, 1220, 748.

RMN- ^1H (CHCl_3 -DMSO, ppm): δ 8.58 (s.a, 1H), 4.86 (s.b, 2H), 7.52 y 7.1 (A_2B_2 , 4H).

4. *2-Bencilbenzimidazol*.

IR (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3000-3100, 2834, 1622, 1536, 1456, 1268, 1222, 768, 748, 694.

RMN- ^1H (CHCl_3 -DMSO, ppm): δ 9.25 (s.a, 1H), 4.17 (s.b, 2H), 7.48 (m, 5H), 7.48 y 7.1 (A_2B_2 , 4H).

6.2 Obtención de benzimidazoles con sustituyentes alifáticos utilizando como fuente de calentamiento las microondas.

En un reactor cilíndrico de teflón (8x7 cm), se colocaron 1.1 g (0.0101 mol) de o-feniléndiamina y las cantidades de ácido orgánico y ácido clorhídrico al 15% marcadas en la tabla 12. Se calentó el reactor dentro de un horno de microondas durante un minuto y medio. Una vez terminado el tiempo de reacción, se dejó reposar el reactor dentro del horno

durante 5 minutos para reducir la presión en el reactor, y como aún continúa caliente, se introdujo posteriormente en hielo durante 10 minutos.

Se disolvió la mezcla de reacción en aproximadamente 20 ml de agua y se agregó lentamente, y con agitación, carbonato de sodio hasta la precipitación total del producto. Éste se aisló por filtración al vacío y se recristalizó de los disolventes, indicados en la tabla

11.

TABLA 12

Acido carboxílico	gramos (g)	militros (ml)	No. de mol	HCl 15% (ml)
Fórmico	3.5	2.9	0.0761	5
Acético	2.95	2.8	0.0492	5
Monocloro- acético	1.71	-	0.0182	10
Fenilacético	2.45	-	0.0180	10

Los gramos de producto obtenido para cada ácido carboxílico, así como su rendimiento correspondiente, se resumen en la siguiente tabla:

TABLE 13

PRODUCTO	DISOLVENTE	TIEMPO	GRAMOS OBTENIDOS	%R	P. F.
Benzimidazol	HCl 15%	1 hr	0.73	60	170-173°
		2 hr	0.68	56	171-72°
	HCl conc.	1 hr	0.6	49	172-74°
		2 hr	0.54	45	171-72°
2-Metilbenzimidazol	Microondas	1.5 min	0.75	62	172-74°
	HCl 15%	1 hr	0.65	48	176-79°
		2 hr	0.59	44	178-79°
	HCl conc.	1 hr	0.36	27	179-80°
		2 hr	0.27	19	178°
	Microondas	-----	-----	-----	-----
2-Clorometilbenzimidazol	HCl 15%	1 hr	0.54	32	32
		2 hr	0.78	46	46
	HCl conc.	1 hr	0.14	8	8
		2 hr	0.2	12	12
	Microondas	1.5 min	0.1	6	6
	2-Bencilbenzimidazol	HCl 15%	1 hr	0.3	13
2 hr			1	32	191-92°
HCl conc.		1 hr	0.2	6	190-92°
		2 hr	0.16	8	189-90°
Microondas		1.5 min	0.08	4	190-91°

6.3 Obtención de benzimidazoles con sustituyentes aromáticos.

¹ En un matraz bola de una boca de 100 ml, se colocaron 1.1 g (0.0101 mol) de *o*-feniléndiamina y la cantidad de gramos indicada de los ácidos carboxílicos aromáticos, así como los mililitros de ácido clorhídrico al 25% (28, 29) mostrados en la tabla 13; y se agregaron 70 mg de malla molecular en polvo².

Se mezclaron homogéneamente bajo agitación magnética, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y se colocó una trampa de humedad de cloruro de calcio. Se llevó la mezcla a una ebullición suave, calentando con un baño de aceite de sílicón a 120°C durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó lentamente y con agitación carbonato de sodio hasta la precipitación completa del producto. El producto se aisló por filtración al vacío y se recrystalizó con los disolvente indicados en la tabla 14.

TABLA 14

Acido orgánico	gramos (g)	No. de mol	HCl 25%	Recrystalizar de:
Benzoico	2.2	0.0180	60	mezcla metanol-agua 66:33
<i>p</i> -Nitrobenzoico	3.0	0.0180	50	metanol
<i>p</i> -Hidroxibenzoico	2.5	0.0180	60	agua

¹ Antes de iniciar la reacción, el material de vidrio debe de estar perfectamente limpio y seco.

² Activar la malla molecular en una mufla a 300°C durante 3 horas.

6.4 Preparación de benzimidazoles con sustituyentes aromáticos por medio de ésteres.

Antes de iniciar la reacción, el material debe de estar perfectamente limpio y seco.

En un matraz de fondo redondo de una boca de 100 ml, se colocaron 1.1 g (0.0101 mol) de *o*-fenilendiamina y las cantidades de éster y de ácido clorhídrico al 25% indicadas en la tabla 15. Se agregaron 70 mg de malla molecular en polvo².

Se continuó con el mismo procedimiento indicado para la obtención de benzimidazoles con sustituyentes aromáticos.

TABLA 15

Ester	gramos (g)	mililitros (ml)	No. de mol	HCl 25% (ml)
Benzoato de etilo	2.71	2.6	0.0180	60
p-Nitrobenzoato de metilo	3.27	-	0.0180	50
p-Hidroxibenzoato de metilo	2.75	-	0.0180	60

Los gramos de producto obtenido para cada ácido carboxílico, así como su rendimiento correspondiente, se resumen en la siguiente tabla:

TABLA 16

PRODUCTO	DISOLVENTE	TIEMPO	GRAMOS OBTENIDOS	%R	P. F.
2-fenil-1H-benzimidazol (Ácido benzoico)	HCl 25%	48 hr	0.11	6	287/88-291°
2-Fenil-1H-Benzimidazol (Benzoato de etilo)	HCl 25%	48 hr	0.17	9	291-93°
2-(4'-Hidroxifenil)-1H-Benzimidazol (Ácido p-hidroxibenzoico)	HCl 25 %	48 hr	0.15	7	284-85°
2-(4'-hidroxifenil)-1H-benzimidazol (p-hidroxibenzoato de metilo)	HCl 25%	48 hr	0.15	7	284-85°

5. 2-fenil-1H-benzimidazol.

IR (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3000-3100, 1622, 1590, 1542, 1276, 742.

RMN- ^1H (CHCl_3 -DMSO): δ 9.52 (s.a, 1H), 7.55 (m, 5H), 8.23 y 7.15 (A_2B_2 , 4H).

6. 2-(4'-hidroxifenil)-1H-benzimidazol.

IR (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3000-3100, 3408, 1252, 1500-1420, 642.

RMN- ^1H (DMSO): δ 9.35 (s.d, 1H), 8.99 (s.a, 1H), 8.4 y 7.05 (A_2B_2 , 4H), 7.65 y 7.24 (A_2B_2 , 4H).

6.5 Síntesis de los ésteres metílicos del ácido *p*-nitrobenzoico y del ácido *p*-hidroxibenzoico.

5.5.1 *p*-nitrobenzoato de metilo.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de 6 g (0.04 mol) de ácido *p*-nitrobenzoico, 12 g (15 ml, 0.38 mol) de metanol absoluto y 1.29 g (0.7 ml, 0.01 mol) de ácido sulfúrico concentrado. Se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas con agitación constante. Una vez que terminó el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente por evaporación al alto vacío. Se colocó el sólido obtenido en un vaso de precipitados de 200 ml y se lavó 5 veces con 100 ml de agua. El producto obtenido se secó en una estufa a 100°C.

Se obtuvieron cristales brillantes de color amarillo limón. El punto de fusión del *p*-nitrobenzoato de metilo fue de 85°C. Se obtuvieron 6.1 gramos que corresponden a un rendimiento del 93%.

IR (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3000-3100, 2956, 1720, 1104, 1274, 1524, 1344.

RMN- ^1H (CHCl_3 -DMSO): δ 3.98 (s.a, 3H), 8.35 y 8.2 (A_2B_2 , 4H).

6.5.2 *p*-hidroxibenzoato de metilo.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una mezcla de 5 g (0.04 mol) de ácido *p*-hidroxibenzoico, 12 g (15 ml, 0.38 mol) de metanol absoluto y 1.29 g (0.7 ml, 0.01 mol) de ácido sulfúrico concentrado. Se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y se calentó la mezcla de reacción a reflujo por 4 horas con agitación constante. Una vez que terminó el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente por evaporación al alto vacío. Se colocó el sólido obtenido en un vaso de precipitados de 200 ml y se lavó 5 veces con 100ml de agua, y se secó en una estufa a 70°C.

Se obtuvieron cristales brillantes de color blanco. El punto de fusión del *p*-hidroxibenzoato de metilo es de 131°C. Se obtuvieron 3 gramos que corresponden a un rendimiento del 51%.

IR (Pastilla KBr, cm^{-1}): 1680, 1164, 1314, 2962, 3312, 1314, 1434.

RMN- ^1H (CHCl_3 -DMSO): δ 9.72 (s.d, 1H), 8.83 (s.a, 1H), 7.9 y 6.87 (A_2B_2 , 4H).

TABLA 17
GRAMOS DE PRODUCTO OBTENIDO CON SU PUNTO DE FUSIÓN

PRODUCTO	DISOLVENTE	TIEMPO	GRAMOS OBTENIDOS	%R	p.f.
Benzimidazol	HCl 15%	1 hr	0.73	60	170-173°
		2 hr	0.68	56	171-72°
	HCl conc.	1 hr	0.6	49	172-74°
		2 hr	0.54	45	171-72°
2-Metilbenzimidazol	Microondas	1.5 min	0.75	62	172-74°
	HCl 15%	1 hr	0.65	48	176-79°
		2 hr	0.59	44	178-79°
	HCl conc.	1 hr	0.36	27	179-80°
		2 hr	0.27	19	178°
	Microondas	-----	---	---	---
2-Clorometilbenzimidazol	HCl 15%	1 hr	0.54	32	32
		2 hr	0.78	46	46
	HCl conc.	1 hr	0.14	8	8
		2 hr	0.2	12	12
Microondas	1.5 min	0.1	6	6	
2-Bencilbenzimidazol	HCl 15%	1 hr	0.3	13	193-94°
		2 hr	1	32	191-92°
	HCl conc.	1 hr	0.2	6	190-92°
		2 hr	0.16	8	189-90°
	Microondas	1.5 min	0.08	4	190-91°
		48 hr	0.11	6	287/88-291°
2-fenil-1H-benzimidazol (Ácido benzoico)	HCl 25%	48 hr	0.17	9	291-93°
2-Fenil-1H-Benzimidazol (Benzoato de etilo)	HCl 25 %	48 hr	0.15	7	284-85°
2-(4'-Hidroxifenil)-1H-Benzimidazol (Ácido p-hidroxibenzoico)	HCl 25%	48 hr	0.15	7	284-85°
2-(4'-hidroxifenil)-1H-benzimidazol (p-hidroxibenzoato de metilo)	MeOH abs.	4 hr	6.1	93	85°
p-nitrobenzoato de metilo	MeOH abs.	4 hr	3.	51	118-20°

VII. CONCLUSIONES.

En base a los resultados obtenidos, es posible llegar a las siguientes conclusiones:

7.1 Para la serie alifática de benzimidazoles, el efecto que predominó en cuanto a la reactividad observada, fue el estérico, ya que el mejor sustrato resultó ser el ácido fórmico, el cual presenta el menor impedimento estérico para que se acerque el nucleófilo (los pares electrónicos libres de los átomos de nitrógeno de la o-feniléndiamina). El segundo sustrato en cuanto a reactividad fue el ácido acético, el cual al compararlo con el ácido fórmico presenta un mayor impedimento estérico (en lugar de un átomo de hidrógeno hay cuatro átomos del grupo metilo), por lo que se obtuvo con un rendimiento menor. Con los otros dos sustratos se observa exactamente el mismo efecto, ya que el ácido monocloroacético presenta menor impedimento estérico que el ácido fenilacético, por lo que se obtiene un mayor rendimiento del primero.

7.2 El efecto inductivo no fue importante, ya que con el ácido monocloroacético, en el cual el grupo carbonilo presenta una mayor electrofilia por el efecto inductivo del átomo de cloro, se obtuvo el 2-clorometilbenzimidazol con un rendimiento más bajo con respecto al producto del ácido acético, el 2-metilbenzimidazol.

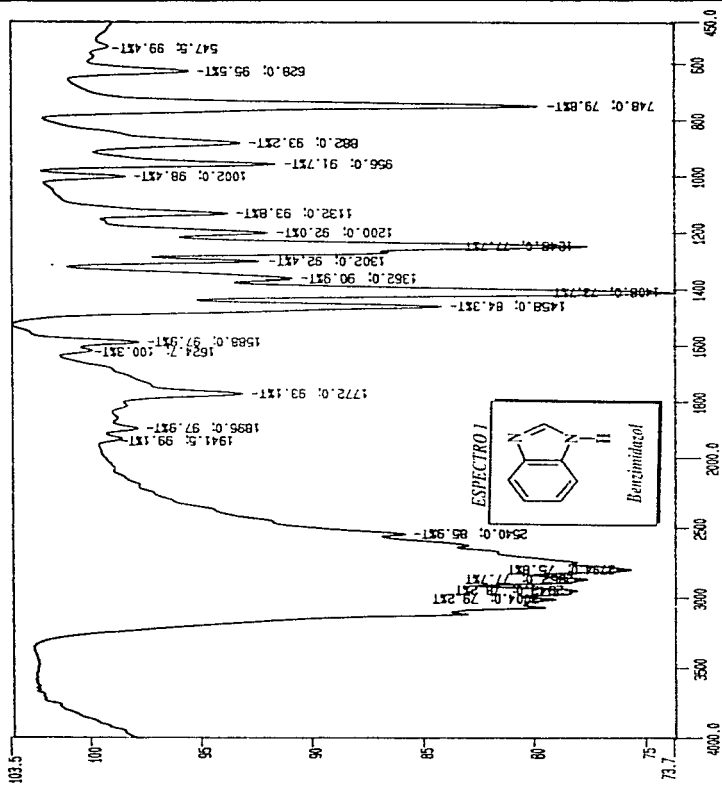
7.3 La concentración del ácido mineral resultó ser importante, ya que con una concentración del ácido clorhídrico del 15% se obtuvieron los rendimientos más altos, lo cual es lógico, ya que a esta concentración existe un equilibrio entre la sal de amonio y la base libre de la o-feniléndiamina, mientras que con el ácido clorhídrico a una mayor concentración no existe tal equilibrio.

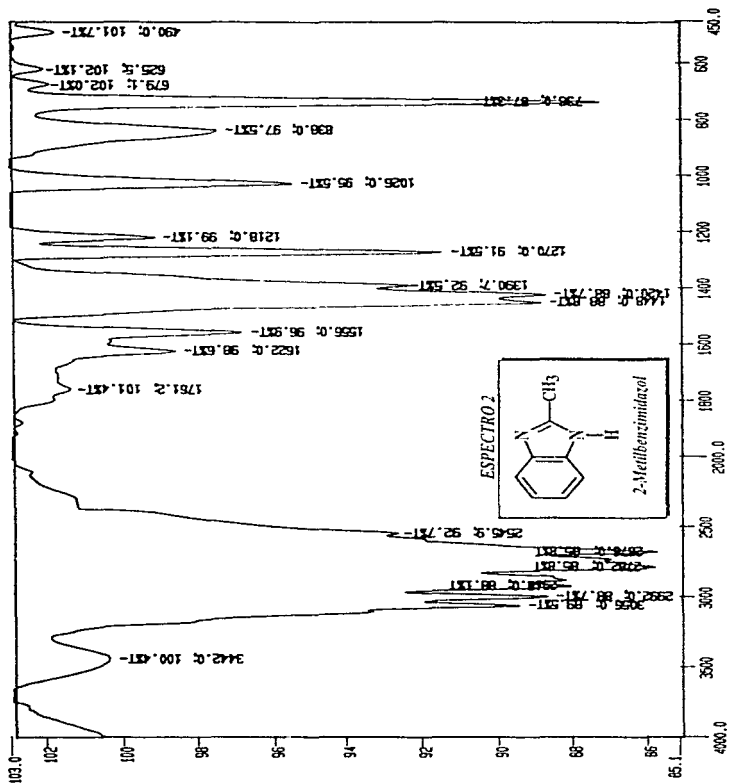
7.4 Al disminuir el tiempo de reacción se disminuye la formación de subproductos generados por el calentamiento prologado de los reactivos utilizados, o bien, de los productos formados.

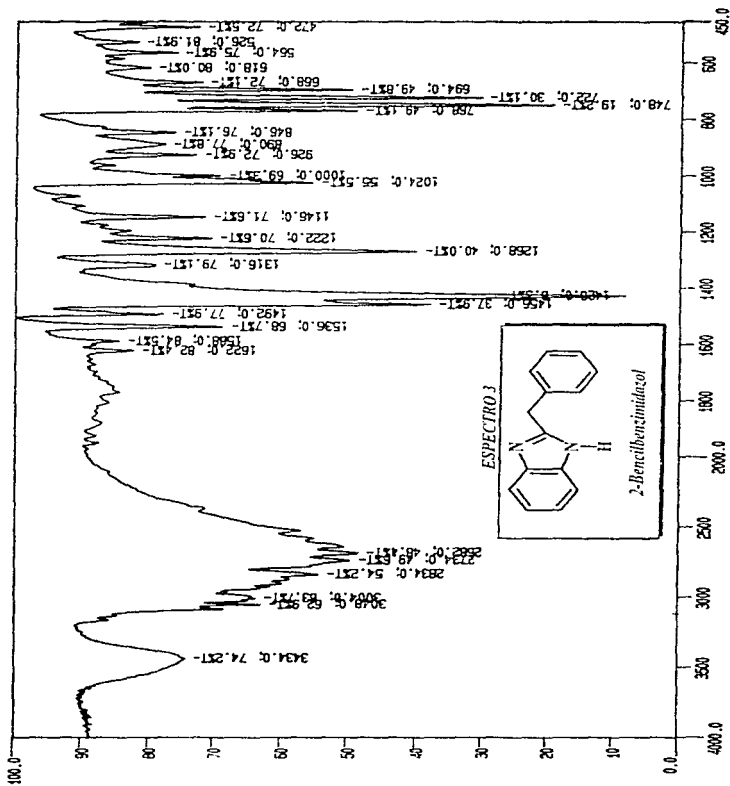
7.5 Al utilizar la energía de las microondas, solo se observó un efecto positivo en la reacción con el sustrato más reactivo, el ácido fórmico. Para un estudio posterior se recomienda el uso de soportes sólidos (arcillas) en la reacción para ver si se logra observar el efecto esperado para la misma.

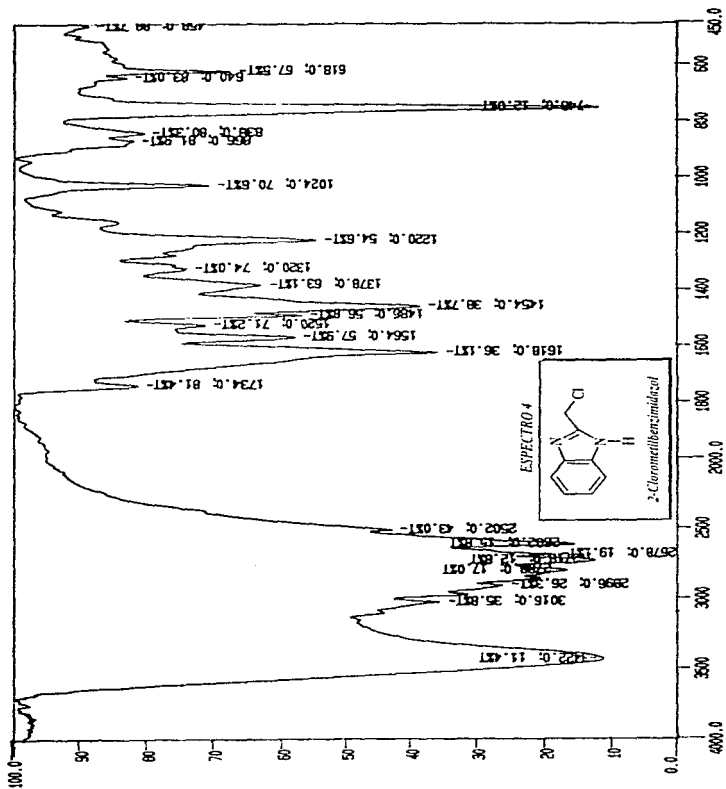
7.6 Se logró sintetizar el 2-fenilbenzimidazol y el 2-(4'-hidroxifenil)-1H-benzimidazol, no estando descrita su obtención en la literatura, pero los rendimientos obtenidos son bajos. Lo único que se puede decir acerca del comportamiento de estos sustratos en la reacción de Phillips, es que con seguridad el efecto inductivo, por parte de los sustituyentes, no es un factor importante.

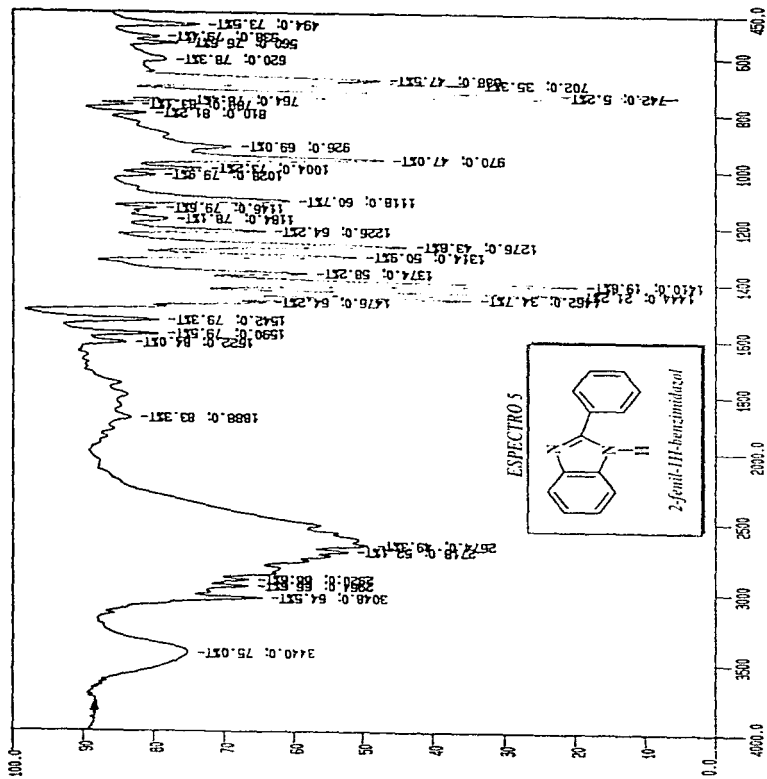
VIII. ANEXO 1.
ESPECTROS.

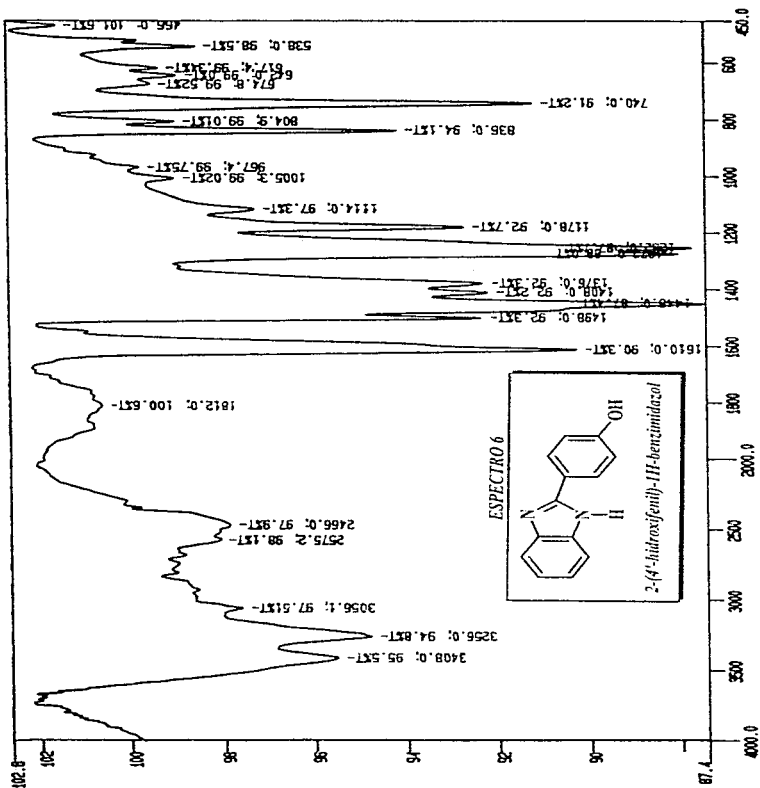


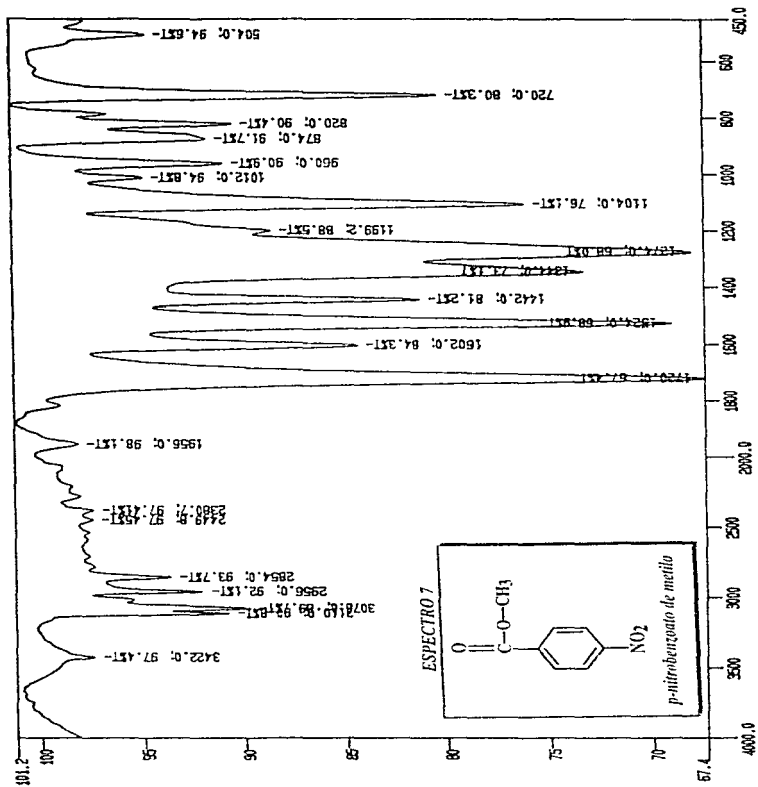


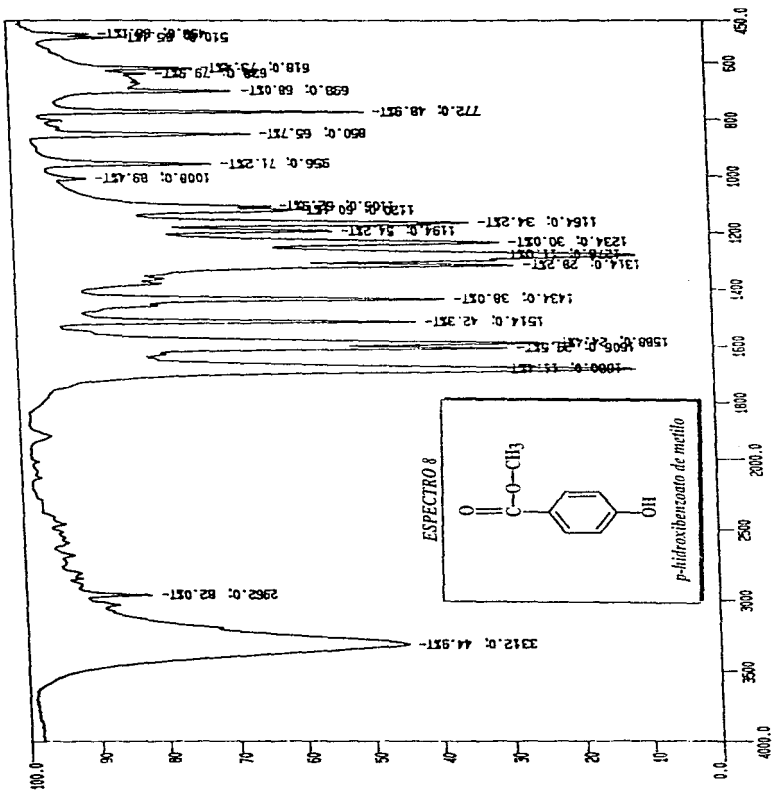








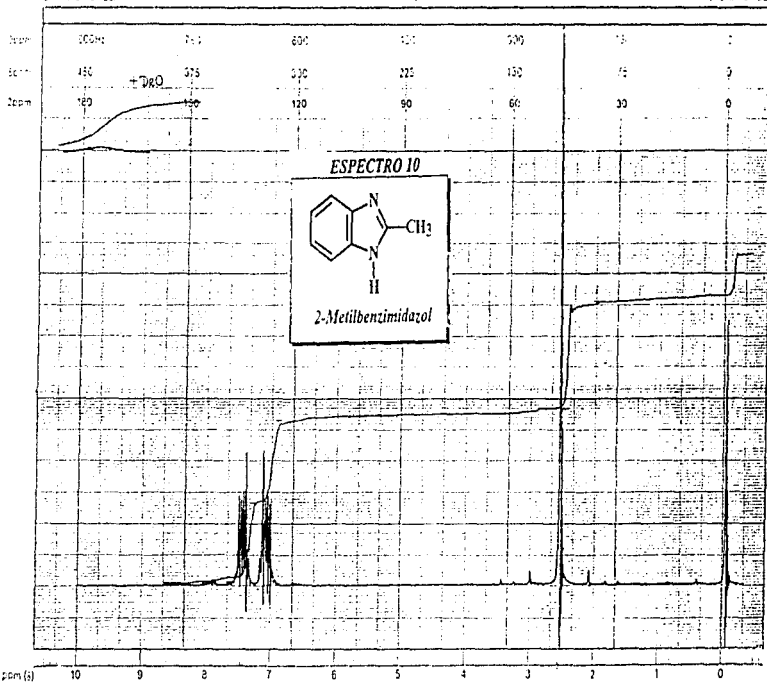




START OF SWEEEP

→

END OF SWEEEP

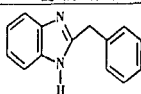


57107 4 2065

102 78 394-9

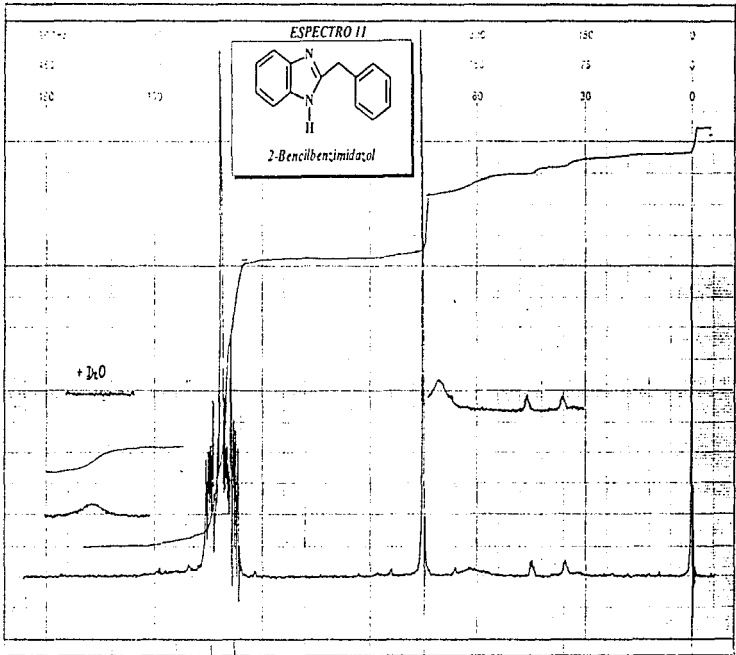
100
80
60
cm

ESPECTRO II



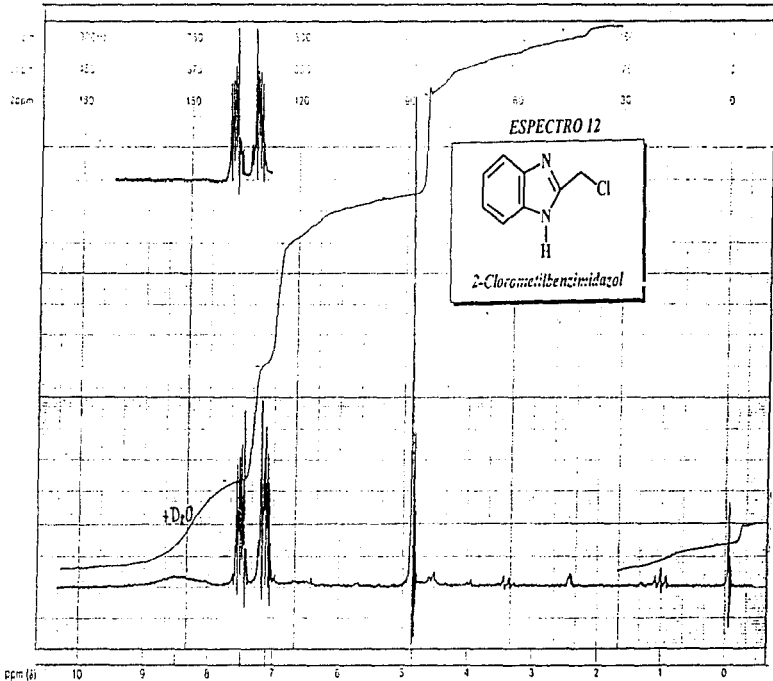
2-Benzylbenzimidazol

100 150 200
75 75
60 30 0



START OF SWEPT

17 54 19 72



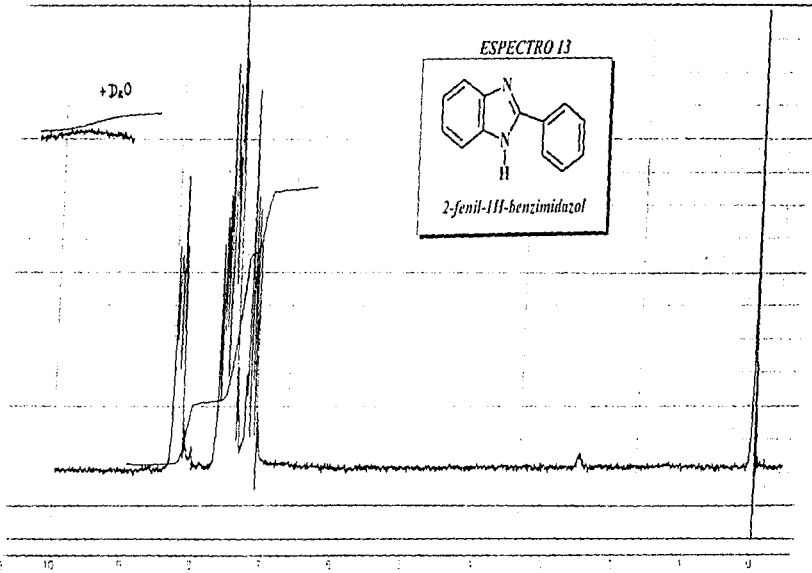
113

CTM 114 11487

114 11487

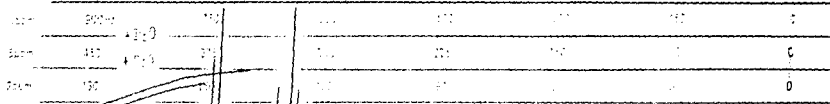
100	100	100	100	100	100	100
400	100	100	100	100	100	100
2000	100	100	100	100	100	100

114

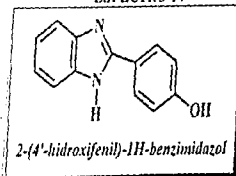


START OF SWEEP

END OF SWEEP

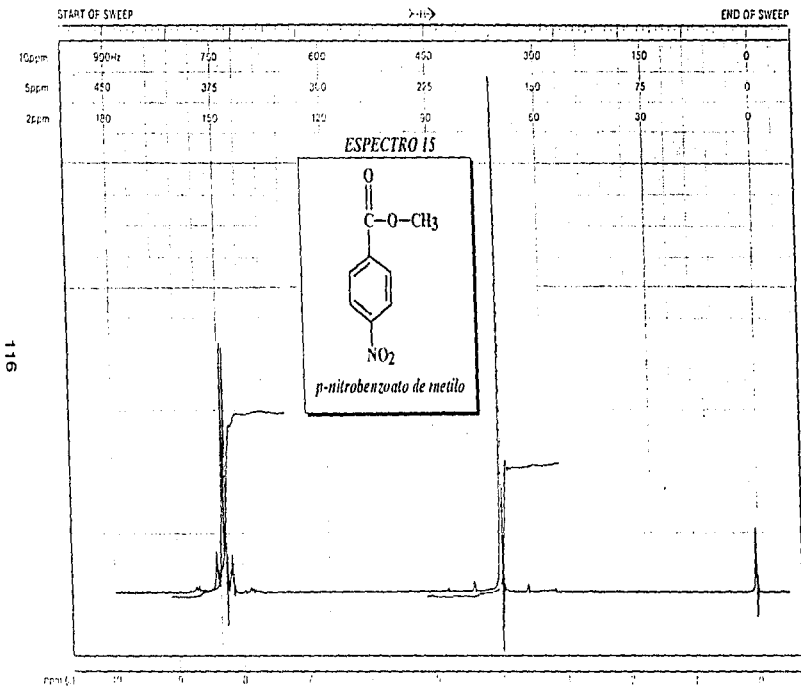


ESPECTRO 14



115

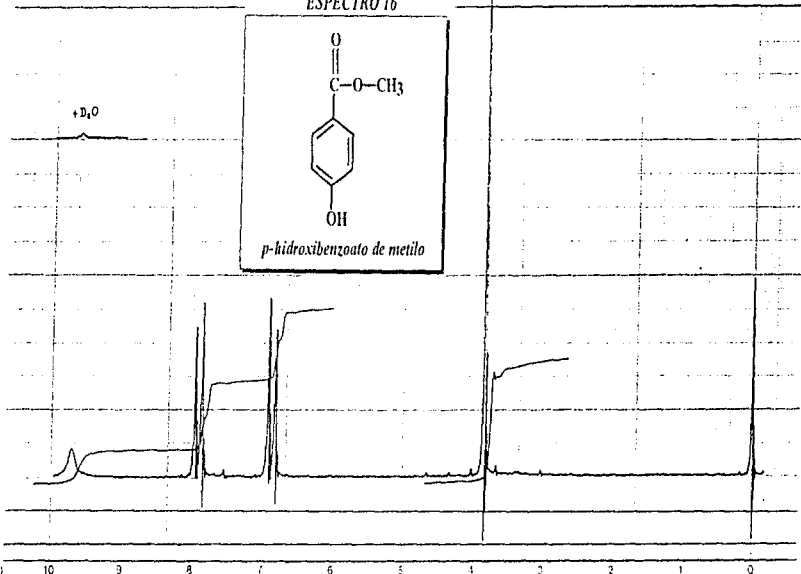
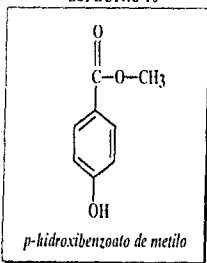
10 8 6 4 2 0



116

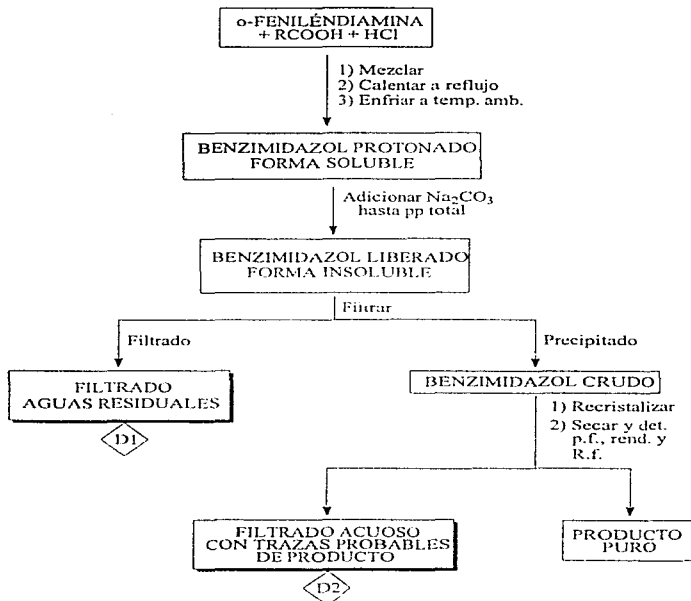
Chemical Shift (ppm)	Integration	Assignment
10.0	1.00	OH
7.7	2.00	Aromatic H
3.8	3.00	OCH ₃

ESPECTRO 16



117

IX. ANEXO 2.
TRATAMIENTO DE RESIDUOS.



D1 y D2: Decolorar las aguas residuales con carbón activado, neutralizar con desechos ácidos o HCl y desechar al drenaje con agua abundante.

X. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Hobrecker, F.: *Ber.*, 1872, **5**, 920.
- (2) Ladenburg, A.: *Ber.*, 1875, **8**, 677.
- (3) Hübner, H.: *Ann.*, 1881, **208**, 278-332.
- (4) Hübner, H.: *Ann.*, 1881, **209**, 339-84.
- (5) Hübner, H.: *Ann.*, 1881, **210**, 328-78.
- (6) Fischer, O.: *Ber.*, 1889, **22**, 645.
- (7) Hartmann, M., und Pannizon, L.: *Helv. Chim. Acta*, 1938, **21**, 1692.
- (8) (a) Bamberger and Berle, *Ann.*, 1893, **273**, 340;
(b) Fischer, O., und Hess, W.: *Ber.*, 1903, **36**, 3968;
(c) Van der Want, G. M.: *Rec. trav. chim.*, 1948, **67**, 45.
- (9) Bamberger and Lorenzen, *Ann.*, 1893, **273**, 269.
- (10) Pauly, H., und Gundermann, K.: *Ber.*, 1908, **41**, 3999.
- (11) Brown, E. L., and Campbell, N.: *J. Chem. Soc.*, 1937, **1699**.
- (12) Pool, W. O., Harwood, H. J., and Ralston, A. W.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 178.
- (13) Seka, R., and Müller, R. B.: *Monatsh.*, 1931, **57**, 97-105.
- (14) Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, 1928, 2393.
- (15) (a) D. W. Hein, R. J. Alheim, and J. J. Leavitt, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**,
427;
(b) C. Hennart, *Ind. Chim. Belge*, 1996, **31**, 547.
- (16) Green, H., and Day, A. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 1167-73.

- (17) McCoy, G., and Day, A. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1943, **65**, 2169.
- (18) Phillips, M. A.: *J. Chem. Soc.* 1930, 1409-19.
- (19) Roeder, C. H., and Day, A. R.: *J. Org. Chem.*, 1941,**6**, 25.
- (20) Porai-Koshits, B. A., Ginzburg, O. F., and Efros, L. S.: *J. Gen. Chem. (U.S.S.R.)*, 1947, **17**, 1768-73; *Chem. Abstracts* **42**, 5903 (1948).
- (21) (a) Niementowski, S. von: *Ber.*, 1897, **30**, 3070.
(b) V. Y. Cohen and S. Pourabass, *J. Heterocyclic Chem.*, 1977, **14**, 1321.
- (22) Majetich, G. and Rodgers, H.: *Synthetic Applications of Microwave Systems for Organic Synthesis: A Report for CEM Corporation*. The University of Georgia. Department of Chemistry.
- (23) Barnier, J. P.; Loupy, A.; Ramdani, M. and Jacquault, P.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans:* 1993,**1**, 397.
- (24) Pollington, S. D.; Bond, G.; Moyes, R. B.; Whan, D. S.; Candlin, J. P.; Jennings, J. R. *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 1313.
- (25) Laurent, R.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Berlan, J.; Lefeuvre, S. and Audhuy, M.: *J. Org. Chem.* 1992, **47**, 7099.
- (26) Gedye, R. N.; Smith, F. E. and Westaway, K. Ch.: *Can. J. Chem.*, 1988, **66**, 17.
- (27) Abramovich, R. A.: *Organic Preparations and Procedures*: 1991, **23**,685.
- (28) Fischer, O.: *Ber.*, 1889,**22**, 645.
- (29) Wooley, D. W.: *J. Biol. Chem.*, 1944, **152**, 225-32.
- (30) Klotz, Y. M., and Mellody, M.: *J. Bact.*, 1948, **56**, 253.

- (31) Guillermina Salazar Vela, **Manual de Prácticas de Laboratorio de Química Orgánica III: (Q.F.B.)**. UNAM. Facultad de Química. Depto. de Química Orgánica. Sección de Química Orgánica. México 1989-1990.
- (32) Fitton, A. O. y Salley, R. K. *Practical Heterocyclic Chemistry*. 4th. edition. Longmans, London (1978), pp. 42-43.
- (33) Vogel, A. I. *Textbook of Practical Organic Chemistry including Qualitative Organic Analysis*. Longman Group Limited, London (1978).
- (34) Katritzky, A. R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, Vol. 5. Part 4A. Pergamon Press. Great Britain (1984).
- (35) M. R. Grimmet: *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1970, **12**, 103.
- (36) P. N. Preston: *Chem. Rev.*, 1974, **74**, 279-80, 308-12.
- (37) G. P. Ellis and R. J. Jones: *J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1974, 903.
- (38) P. J. Black and M. L. Heffernan: *Austral. J. Chem.*, 1962, **15**, 862.
- (39) E. C. Taylor, jun. and N. W. Kalenda: *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 1699.
- (40) H. R. Snyder and F. N. Werber: *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 2962, 2965.
- (41) J. B. Wright, *Chem. Rev.*, 1951, **48**, 397.
- (42) D. J. Rabiger and M. M. Joullié: *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 476.
- (43) P. J. Black and M. L. Heffernan: *Aust. J. Chem.*, 1962, **15**, 862.
- (44) Blatt, A. H. *Organic Syntheses*, Collective Volume II, p. 65. John Wiley and Sons, Inc., New York (1946):

- (45) Martin, E.L., and Hartman, W. W., and Fienke, S. S. *Organic Syntheses*, Collective Volume II, p. 501. John Wiley and Sons, Inc. New York (1957).
- (46) V. I. Cohen and S. Pourabass: *J. Heterocycl. Chem.*, 1977, 14, 1321.
- (47) Hobbs, P. et al: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1973, 469.
- (48) El-Meligly, M.S.A. et al: *J. Prakt. Chem.*, 1974, 316, 154.
- (49) *The Aldrich Library of FT-IR Spectra*. Edition I. Vol. I y II. Charles J. Pouchert. Aldrich Chemical Company, Inc. USA (1985).
- (50) *The Aldrich Library of NMR Spectra Edition II*. Vol. I y II. Charles J. Pouchert. Aldrich Chemical Company, Inc. USA (1983).
- (51) Pretsch, E. et al. *Tablas para la Elucidación de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*. Ed. Alhambra, España (1988).
- (52) Nathan, J. y Díaz. *Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear*. Ed. Limusa-Wiley, México (1970).
- (53) March, J., *Advanced Organic Chemistry*. 3rd. edition. John Wiley and Sons, USA (1985).
- (54) Fessenden, R. y Fessenden, J. *Química Orgánica*. Grupo Editorial Iberoamérica. México (1978).