



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

SINTESIS DE BENZIMIDAZOLES POR  
CATALISIS HETEROGENEA.

**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 :**

**IMELDA BONIFAS ARREDONDO**

ASESOR: M. EN C. JOSE GUILLERMO PENIERES CARRILLO

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1997



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVONINA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo de tesis:

Síntesis de benzimidazoles por catálisis heterogénea.

que presenta la pasante: Imelda Bonifaz Arredondo  
con número de cuenta: 8940242-1 para obtener el TÍTULO de:  
Química

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

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de Méx., a 1º de Julio de 1977

PRESIDENTE Q. Elia Catalina León Arias  
VOCAL M. en C. Rene Miranda Ruvalcaba  
SECRETARIO M. en C. José Guillermo Peniños Carrillo  
1er. SUPLENTE Dra. Olivia García Mellado  
2do. SUPLENTE Q. José Guadalupe García Estrada

## AGRADECIMIENTOS.

---

*A DIOS, quien lo es todo.*

*A J. Guillermo Penieres Carrillo, por creer en mí, por su paciencia, sus enseñanzas y sobre todo por su amistad.*

*A Ma. Teresa G. Navarro Osorio, José G. García E. y José G. López C., por su valiosa colaboración en este trabajo.*

*A mis compañeros de generación (Q. XIX), quienes forman parte de una bella etapa de mi vida.*

*A los miembros del jurado por su aportación en la presente tesis.*



*A la U. N. A. M.*

## DEDICATORIA.

---

*A mis padres Ma. Cristina y Luis, y a  
mi abuelita Soledad, a quienes agradezco  
ser quien soy y estar donde estoy.*

*Les quiero mucho.*



*A mis hermanas Martha Patricia, Rosa  
Adda, Adriana y Luis, a quienes admiro  
y quiero mucho de una forma muy especial.*

*A ti Julia Arturo, quien eres alguien muy  
especial, gracias.*

*Te amo.*

*In Memoriam de Memo,  
quien fue un excelente amigo.*

*Te extraño.*



---

*El presente trabajo se realizó en el Lab. de Investigación  
L-181 de la Secc. de Química Orgánica de la Facultad de  
Estudios Superiores Cuautitlán C-1, U.N.A.M., con el  
apoyo económico de CONACYT.*



**INDICE**

	Pág.
<b>INTRODUCCIÓN</b>	2
<b>OBJETIVOS</b>	3
<b><u>CAPÍTULO II</u></b>	
<b>ANTECEDENTES</b>	5
<b>3.1 SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES</b>	5
<b>3.1.1 A PARTIR DE <i>o</i>-FENILENDIAMINA</b>	6
3.1.1.1 Por reacción con ácidos carboxílicos	6
3.1.1.2 Por reacción con anhídridos ácidos	7
3.1.1.3 Por reacción con ésteres	9
3.1.1.4 Por reacción con amidas	10
3.1.1.5 Por reacción con cloruros de acilo	10
3.1.1.6 Por reacción con lactonas	10
3.1.1.7 Por reacción con nitrilos	11
3.1.1.8 Por reacción con aldehídos	12
3.1.1.9 Por reacción con cetonas	13
3.1.2 A partir de monoacil- y diacil- <i>o</i> -fenilendiamina	14
3.1.3 Por reducción de <i>o</i> -nitroanilinas aciladas	15
3.1.4 A partir de compuestos <i>o</i> -aminoazo	16
<b>3.2 TALTOMERÍA.</b>	16
<b>3.3 PROPIEDADES FÍSICAS.</b>	17
<b>3.4 PROPIEDADES QUÍMICAS.</b>	17
<b>3.4.1 REACTIVIDAD DEL ANILLO BENZIMIDAZOL</b>	17
3.4.1.1 Reacciones que involucran a los nitrógenos de la posición 1 ó 3.	18
3.4.1.2 Rompimiento del anillo imidazol	21
3.4.1.3 Halogenación	22
<b>3.5 PRODUCTOS NATURALES QUE CONTIENEN EL NÚCLEO DE BENZIMIDAZOL</b>	23

	Indice.
<b>3.6 ACCIÓN FARMACOLÓGICA.</b>	<b>23</b>
<b>3.7 USOS</b>	<b>25</b>
<b>BENTONITA</b>	<b>25</b>
<b>ESTRUCTURA</b>	<b>26</b>
<b>CATÁLISIS ÁCIDA</b>	<b>27</b>
<b><u>CAPÍTULO III</u></b>	
<b>DESARROLLO EXPERIMENTAL.</b>	<b>30</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</b>	<b>36</b>
<b><u>CAPÍTULO IV</u></b>	
<b>CONCLUSIONES.</b>	<b>42</b>
<b>REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>43</b>
<b>APÉNDICE.</b>	<b>46</b>





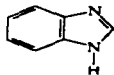
## **CAPÍTULO I.**

**Introducción.**

**Objetivos.**

## INTRODUCCIÓN.

Los benzimidazoles son compuestos aromáticos que contienen un anillo bencénico fusionado a un anillo de imidazol, como se indica en la siguiente estructura.



Benzimidazol.

Este grupo de sustancias ha encontrado importantes aplicaciones prácticas en numerosas áreas, sobre todo en la farmacéutica.

El anillo de imidazol se encuentra en un gran número de productos naturales que tienen gran importancia como lo es la histidina y las purinas, así como también el 5,6-dimetil-1-( $\alpha$ -D-ribofuranosil)benzimidazol que forma parte integral de la estructura de la vitamina B<sub>12</sub><sup>1</sup>. Consecuentemente, se ha originado un interés masivo con respecto a la química de imidazoles<sup>2</sup> y benzimidazoles con un énfasis particular en la síntesis de nuevos compuestos con inclinación farmacológica, como por ejemplo, agentes antibacteriales (2-nitroimidazol<sup>3</sup>), tricomonácidas (1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol) y antihelmínticos (vg. 2-(4-tiazolil)benzimidazol), entre otros.

Los benzimidazoles se preparan normalmente a partir de *o*-fenilendiaminas por reacción con ácidos carboxílicos o con derivados de éstos, tales como nitrilos o iminoéteres en condiciones ácidas. El sistema del benzimidazol es muy aromático y se oxida con suma dificultad; forma, de la misma manera que el imidazol, derivados metálicos y sales con ácidos<sup>4</sup>.

Actualmente, en catálisis heterogénea se ha implementado una serie de reacciones químicas en estado sólido sin emplear disolvente alguno y haciendo uso de radiación infrarroja como fuente energética. Así mismo, en el presente trabajo se da a conocer un nuevo método de síntesis para benzimidazoles a partir de *o*-fenilendiamina en estado sólido, empleando una arcilla bentonítica de origen nacional como catalizador.

## OBJETIVOS.

- Sintetizar compuestos de benzimidazol 2-sustituídos a partir de *o*-fenilendiamina con urea, tiourea o ácidos carboxílicos por medio de una catálisis heterogénea, empleando el carácter ácido de una arcilla bentonítica, así como también radiación infrarroja como fuente de energía.
- Obtener y caracterizar los respectivos derivados de benzimidazol de acuerdo al sustrato empleado.



---



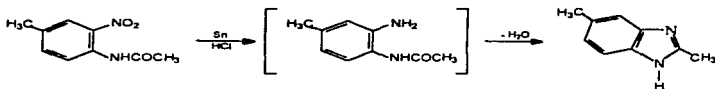
**CAPÍTULO II.**

**Antecedentes.**

**Bentonita.**

## ANTECEDENTES.

Históricamente, el primer benzimidazol fue preparado en 1872 por Hœbrecer<sup>3</sup>, quien obtuvo el 2,5 ó (2,6)-dimetilbenzimidazol por la reducción de la 2-nitro-4-metilacetanilida.



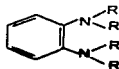
Por otro lado, Ladenburg<sup>5</sup> obtuvo el mismo compuesto por reflujo del 3,4-diaminotolueno con ácido acético.

Posteriormente, a los compuestos de este tipo se les denominó "anhidrobases", puesto que son formados por la pérdida de agua.

A continuación, se hace mención de algunos métodos de síntesis, así como también propiedades físicas, propiedades químicas, acciones biológicas y usos de los benzimidazoles.

### 3.1 SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES.

Prácticamente todas las síntesis de benzimidazoles comienzan con derivados de benceno que poseen grupos que contienen dos átomos de nitrógeno en posición *orto* con la siguiente fórmula designada:



Al respecto, se puede establecer una clasificación de acuerdo al material empleado, para llevar a cabo la síntesis de los mismos.

### 3.1.1 A partir de *o*-fenilendiamina.

#### 3.1.1.1 Por reacción con ácidos carboxílicos.

##### Ácidos monobásicos.

Las *o*-fenilendiaminas reaccionan con los ácidos carboxílicos para dar un benzimidazol sustituido en la posición 2; la reacción usualmente se lleva a cabo mediante reflujo a temperaturas elevadas.

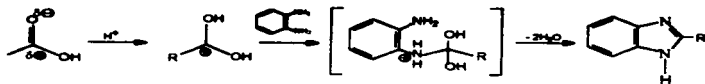


En ese sentido, Walther y Von Pulawski<sup>5</sup>, mencionan que los ácidos aromáticos que contienen en el anillo un grupo nitro tienen una completa carbonización debido al efecto oxidativo de dicho grupo a altas temperaturas.

Después, Phillips<sup>6,7,8,9</sup> introdujo una modificación importante en la reacción de *o*-fenilendiamina con ácidos orgánicos para dar el benzimidazol, el cual consiste en adicionar un ácido mineral a la mezcla de reacción, como por ejemplo ácido clorhídrico 4N; en algunos casos, esto permite que la reacción se lleve a cabo a bajas temperaturas.

Por otra parte, el mecanismo de reacción general propuesto para algunos ácidos orgánicos con la *o*-fenilendiamina ya ha sido estudiado<sup>10,11,12,13</sup>, de tal forma que Phillips<sup>14</sup> concluye que el derivado de monoácido es un intermediario necesario para la reacción.

La acción catalítica del ácido mineral es explicada por la activación del grupo carboxilo, dada la protonación del oxígeno formando un carbocatión; como se ilustra a continuación:



Por consiguiente, se dice<sup>13</sup> que la diamina libre es la responsable de la reacción y que las sales de la diamina en medio acuoso podrán sólo reaccionar bajo condiciones que les permitan primero hidrolizar a la diamina libre<sup>16</sup>.

### Ácidos dibásicos.

Cuando los ácidos dibásicos reaccionan con la *o*-fenilendiamina forman productos dependientes de las cantidades molares de los reactantes y de las condiciones de reacción. Cuando dos o más moles de *o*-fenilendiamina son calentados con un mol del ácido dibásico, los productos en muchos casos son los bisbenzimidazoles<sup>17</sup>.

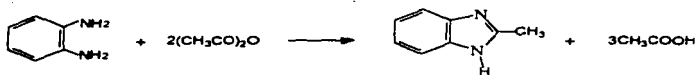


#### 3.1.1.2 Por reacción con anhídridos ácidos.

##### Anhídridos de ácidos monobásicos.

La reacción de anhídridos ácidos y *o*-fenilendiaminas pueden producir benzimidazoles o *N,N'*-diacilfenilendiaminas, dependiendo de las condiciones empleadas. Anteriormente se mencionó que las *o*-fenilendiaminas producen benzimidazoles con ácidos y derivados de diacilo con anhídridos ácidos; sin embargo, esto se ha mostrado incorrecto<sup>5</sup>. El tiempo parece ser un factor decisivo y si el reflujo se continúa por un largo periodo de tiempo, probablemente se obtenga el benzimidazol con buen rendimiento. Prácticamente el único anhídrido ácido usado en la preparación de los mismos es el anhídrido acético.

Así también, cuando la *o*-fenilendiamina es calentada bajo reflujo por varias horas con anhídrido acético es completamente convertido a 2-metilbenzimidazol<sup>5</sup>



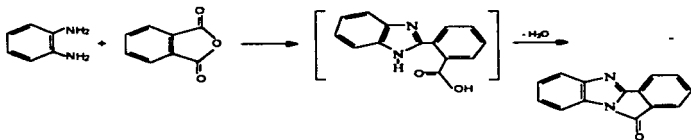
### Anhídridos de ácidos dibásicos.

Los anhídridos de ácidos dibásicos reaccionan como los ácidos monobásicos; por ejemplo, el anhídrido succínico con *o*-fenilendiamina da el ácido β-(2-propiónico) benzimidazol (1) y el anhídrido ftálico da el ácido (2-benzimidazolil)benzoico (2).



Como consecuencia, la reacción de las *o*-fenilendiaminas y el anhídrido ftálico ha sido investigada muy extensamente bajo diferentes condiciones de reacción, calentando los componentes en soluciones alcohólicas dan el ácido benzoico *ortho* sustituido<sup>5</sup>. Calentando directamente cantidades equimolares de *o*-fenilendiamina y anhídrido ftálico en el intervalo de 140°-150 °C da como producto de reacción lo siguiente:





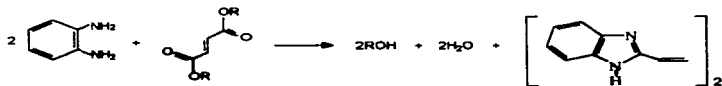
### 3.1.1.3 Por reacción con ésteres.

Las *o*-fenilendiaminas reaccionan también con ésteres para obtener benzimidazoles; sin embargo, éste procedimiento no es utilizado con frecuencia.

Por otra parte, Von Niementowski<sup>5</sup> investigó este tipo de reacciones. Un ejemplo de estas reacciones consiste en mezclar y calentar a 225 °C durante 3 h cantidades equimolares de 3,4-diaminotolueno y formiato de etilo, se obtiene el 5 ó (6)-metilbenzimidazol<sup>5</sup>.



Sin embargo, un número considerable de patentes han resultado de la preparación de benzimidazoles 2-sustituídos a partir de *o*-fenilendiamina y de varios aceites y grasas naturales, como por ejemplo aceites de coco<sup>18,19,20</sup>, cacahuete<sup>21</sup>, pescado<sup>22</sup>, oliva<sup>23,24</sup>, así como también otros glicéridos de ácidos saturados e insaturados.



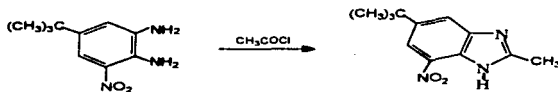
### 3.1.1.4 Por reacción con amidas.

Se han usado relativamente pocas amidas para este tipo de síntesis; sin embargo, en la mayoría de los casos se obtienen buenos rendimientos.

### 3.1.1.5 Por reacción con cloruros de acilo.

La acción de cloruros de acilo en *o*-fenilendiaminas produce un benzimidazol o a un monoacil o diacil-*o*-fenilendiamina, dependiendo de las condiciones experimentales.

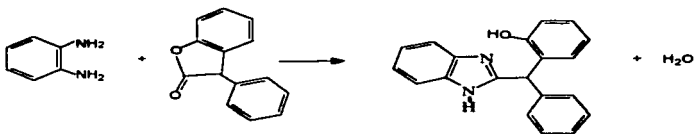
Por otra parte, el cloruro de acetilo con 3,4-diaminotolueno en solución de benceno produce el 2,5 ó (2,6)-dimetilbenzimidazol si la reacción es llevada a cabo en un medio no frío y produce la diacetil-*o*-fenilendiamina cuando la reacción es enfrida<sup>5</sup>. El 1-*ter*-butil-3,4-diamino-5-nitrobenzoceno al ser calentado en un baño de agua con cloruro de acetilo produce el 5-*ter*-butil-7-nitro-2-metilbenzimidazol o el isómero 6-*ter*-butil-4-nitro.



### 3.1.1.6 Por reacción con lactonas.

La reacción de lactonas con *o*-fenilendiaminas primeramente fue estudiada por Bistrzycki y Schmutz<sup>25</sup>, quienes investigaron  $\gamma$ -lactonas de alcoholes ácidos y fenoles ácidos.

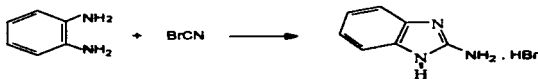
Se puede observar una reacción de este tipo con un ejemplo como lo es la lactona del ácido 2-hidroxiidifenilacético, la cual al ser calentada en un intervalo de 120-130 °C con *o*-fenilendiamina da como producto lo siguiente<sup>26</sup>:



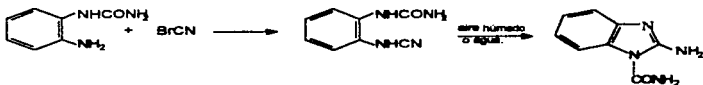
### 3.1.1.7 Por reacción con nitrilos.

#### Reacción con bromuro de cianógeno.

Este tipo de reacciones es llevada a cabo por cantidades de mezcla equimolares de los reactivos como lo es la *o*-fenilendiamina con el bromuro de cianógeno en suspensión acuosa como se esquematiza en la siguiente reacción<sup>27</sup>

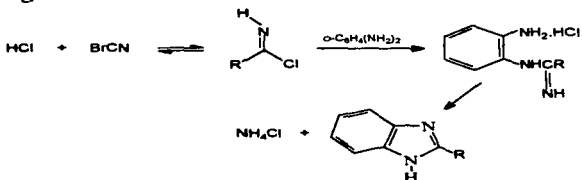


Así también, Fellizzari<sup>28</sup> obtuvo derivados de benzimidazol por tratamiento de *o*-aminofenilurea con bromuro de cianógeno:

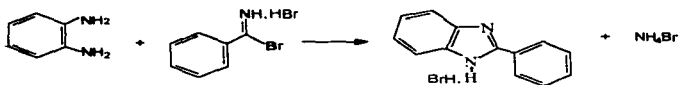


### Reacción con otros nitrilos.

Cuando los nitrilos son calentados con ácido clorhídrico y *o*-fenilendiamina se producen benzimidazoles 2-sustituídos. Esta reacción ha sido estudiada por Höljes y Wagner<sup>29</sup> quienes observaron que la reacción procede bajo condiciones ácidas y probablemente envuelve una catálisis del ion hidrógeno

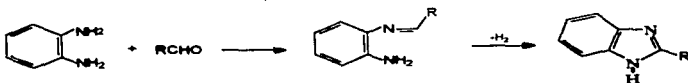


Dado lo anterior, se observa que los benzimidazoles pueden ser preparados también a partir del intermediario de iminohaluro como se mencionó anteriormente.



### 3.1.1.8 Por reacción con aldehídos.

Bajo las condiciones correctas, los aldehídos pueden reaccionar con *o*-fenilendiamina para obtener benzimidazoles 2-sustituídos:



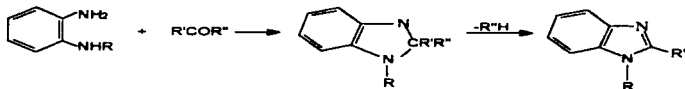
La reacción es llevada a cabo bajo condiciones oxidativas. Esta oxidación puede ser realizada simplemente por el aire o, más convenientemente, por el uso de otros factores oxidantes como el acetato cúprico. Estos reactivos fueron introducidos primeramente por Weidenhagen<sup>3</sup>. El método de Weidenhagen consiste en hacer reaccionar la diamina y el aldehído en agua o en solución alcohólica en presencia del acetato cúprico o una sal cúprica similar.



### 3.1.1.9 Por reacción con cetonas.

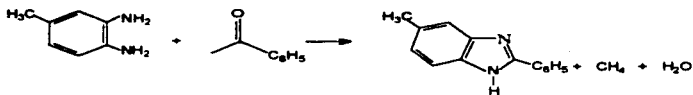
#### *Cetonas que contienen solo un grupo carbonilo.*

La reacción de *o*-fenilendiaminas con cetonas ha sido investigada por Elderfield y Kreysa<sup>40</sup>.



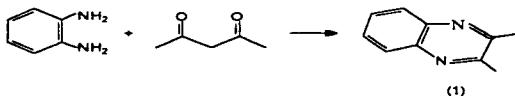
La eliminación directa del grupo alquilo y del hidrógeno del intermediario, puede asumirse que es debida al incremento de la estabilidad por resonancia, al convertirse en benzimidazol.

Después, Ladenburg y Rügheimer<sup>5</sup> obtuvieron el 2-fenil-5(ó 6)-metilbenzimidazol por calentamiento del 3,4-diaminotolueno con acetofenona.

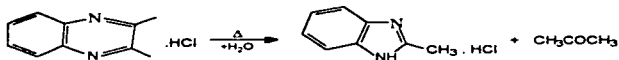


***Cetonas que contienen dos o más grupos carbonilos.***

Al respecto, se ha estudiado la reacción de *o*-fenilendiamina con acetilacetona aplicando calor suave en solución alcohólica o de ácido acético reaccionan para dar benzodiazepina:



La cual al ser calentada la benzodiazepina (1) en solución acuosa y ácido clorhídrico a reflujo, produce el 2-metilbenzimidazol y acetona.

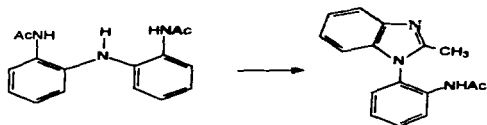


**3.1.2 A partir de monoacil- y diacil-*o*-fenilendiamina.**

Los benzimidazoles pueden ser preparados directamente del monoacil-*o*-fenilendiamina. El cierre del anillo del benzimidazol puede ser efectuado por calentamiento del mismo material, ya sea por destilación, por calentamiento en presencia de un ácido mineral o ácido acético, o por calentamiento a reflujo en una solución alcohólica del derivado de monoacilo. También, ha sido empleado anhídrido acético para la formación del anillo.

Un número relativamente grande de monoacil- y diacil-*o*-fenilendiaminas ha sido convertido a benzimidazoles por el método general de Phillips, empleando ácido clorhídrico 4N.

En este sentido, la 2,2'-diacetilaminodifenilamina en el cierre del anillo da el 1-(2'-acetilaminofenil)-2-metilbenzimidazol<sup>31</sup>.

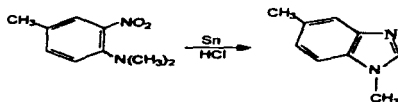


### 3.1.3 Por reducción de *o*-nitroanilinas aciladas.

Cuando las *o*-nitroanilinas aciladas son reducidas con estaño y ácido clorhídrico o un agente reductor similar, producen de manera normal monoacil-*o*-fenilendiamina debido a la reducción del grupo nitro; sin embargo, bajo las condiciones de reducción, la diamina resultante inmediatamente sufre una ciclización al benzimidazol correspondiente.

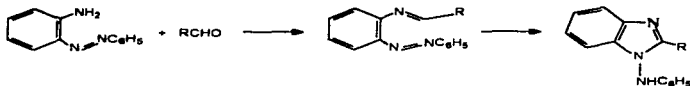
Este método que ha sido empleado extensivamente para la preparación de benzimidazoles, junto con el método que involucra la acción de ácidos carboxílicos de *o*-fenilendiaminas, probablemente constituyen uno de los métodos más usados.

Los derivados 1-sustituídos han sido observados también por Von Pinnow<sup>3</sup> entre los productos de la siguiente reducción:



### 3.1.4 A partir de compuestos *o*-aminoazo.

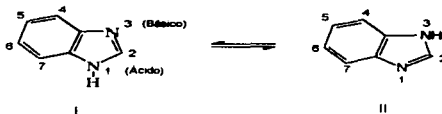
Al respecto, los compuestos *o*-aminoazo reaccionan con aldehídos para formar bases de Schiff, los cuales producen benzimidazoles.



La reacción se lleva a cabo usualmente por calentamiento del compuesto *o*-aminoazo y el aldehído en ácido acético, ácido fórmico, piridina, o disolución alcohólica.

### 3.2 TAUTOMERÍA.

La numeración sistemática del anillo de benzimidazol se muestra en la siguiente estructura



Aunque el benzimidazol generalmente es representado como en la figura I con el protón en  $N_1$ , se conoce que existe un intercambio muy rápido del átomo de hidrógeno perteneciente al átomo de nitrógeno ( $-NH$  y  $-N$ ), por lo que se puede representar la molécula del benzimidazol de las formas tautoméricas I - II.

El tautomerismo ocurre por un proceso intramolecular, debido tal vez a la participación de dos o más moléculas de benzimidazol o simplemente por las interacciones de un disolvente prótico como el agua. Por consiguiente, se dice que las sustituciones en las posiciones 5 y 6 son químicamente equivalentes, esto es siempre y cuando no exista una  $N$ -sustitución.



### 3.3 PROPIEDADES FÍSICAS.<sup>5</sup>

Los puntos de fusión de algunos de los benzimidazoles más simples son enlistados en la siguiente tabla:

Benzimidazol	Punto de fusión (°C)	Benzimidazol	Punto de fusión (°C)
Benzimidazol	170	2,5(ó 2,6) Dimetilbenzimidazol	203
1-Metilbenzimidazol	61	2-fenil-(ó 6)- metilbenzimidazol	239
2-Metilbenzimidazol	176	2(3H)-Benzimidazolona	308
1,2-Difenilbenzimidazol	112	2(3H)- Benzimidazoletona	292-293

Los benzimidazoles son usualmente más solubles en disolventes polares y menos solubles en disolventes orgánicos. El benzimidazol, por ejemplo, es soluble en agua caliente pero difícilmente soluble en éter e insoluble en benceno. Con la introducción de otros sustituyentes polares en algunas posiciones del anillo del benzimidazol, se ve incrementada la solubilidad en disolventes polares; por lo tanto, el 2-aminobenzimidazol es soluble en agua fría.

### 3.4 PROPIEDADES QUÍMICAS.

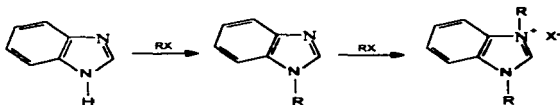
#### 3.4.1 *Reactividad del anillo benzimidazol.*

El anillo de benzimidazol posee un alto grado de estabilidad. Solamente el anillo bencénico del benzimidazol se puede romper con una oxidación bajo condiciones vigorosas.

### 3-4-1.1 Reacciones que involucran nitrógeno de la posición 1 ó 3.

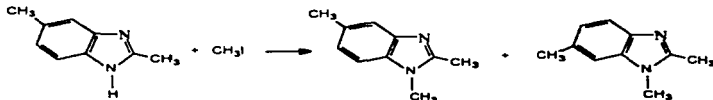
#### Alquilación.

En la alquilación con haluros de alquilo, los benzimidazoles producen el 1-alquilbenzimidazol, y bajo condiciones más vigorosas, dan el haluro de 1,3-dialquilbenzimidazolonio.



La alquilación ha sido estudiada extensamente, principalmente por O. Fischer<sup>5</sup>. Para la preparación de haluros de benzimidazol, la reacción generalmente procede por calentamiento del benzimidazol (o un benzimidazol N-sustituído) con exceso de haluro de alquilo, bajo presión y temperatura.

Cuando la alquilación es llevada a cabo en bajas temperaturas y con un equivalente del haluro de alquilo, puede obtenerse el 1-alquilbenzimidazol como producto mayoritario. Al igual que si el benzimidazol contiene un grupo sustituyente, se puede obtener una mezcla de isómeros; por ejemplo, el 2,5 ó (2,6)-dimetilbenzimidazol en un trato prolongado con yoduro de metilo a temperatura ambiente, da una mezcla de 1,2,5-trimetilbenzimidazol y 1,2,6-trimetilbenzimidazol.



Posteriormente, Phillips<sup>9</sup> estudió la alquilación de benzimidazoles que contenían grupos metilo, bromo o nitro en la posición 5 ó 6 y encontró que con sulfato de metilo o yoduro de metilo como agente metilante, se ve favorecida la formación del isómero 1,6 y con sulfato de metilo en presencia de álcali acuoso se ve reducida la proporción del isómero 1,6.

### *Acilación.*

Los N-acilbenzimidazoles pueden ser preparados por la acción de cloruros o anhídridos de ácidos en benzimidazoles.

La reacción usualmente procede en ausencia de agua. En presencia de ésta, especialmente en solución alcalina, puede ocurrir el rompimiento del anillo.

Subsecuentemente, Oddo y Raffa estudiaron la reacción de anhídrido acético con benzimidazol bajo varias condiciones de reacción; si el exceso de anhídrido acético es retirado antes de que el producto de reacción sea vertido al agua, se obtiene el N-acetilbenzimidazol en alto porcentaje; pero si el exceso de anhídrido acético no se elimina, se obtiene el N,N'-diacil-*o*-fenilendiamina.

### *La acción de reactivos de Grignard en benzimidazoles.*

Los reactivos de Grignard reaccionan con el hidrógeno activo de la posición 1 del benzimidazol<sup>32</sup>

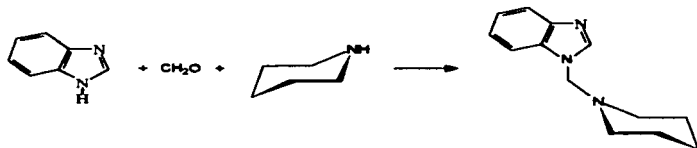


El Bromuro de 1 - benzimidazolil magnesio reacciona con cloruros o anhídridos de ácidos alifáticos para formar 1 - acilbenzimidazol



### *Benzimidazoles en la reacción de Mannich.*

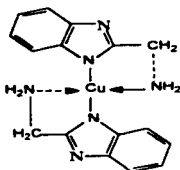
Bachman y Heisey<sup>33</sup> han estudiado a los benzimidazoles en la reacción de Mannich. Cantidades equimolares de benzimidazol, formaldehído, y piperidina dan 1-(piperidinometil)benzimidazol con un rendimiento del 97%



### *Derivados metálicos de benzimidazoles.*

El hidrógeno en la posición 1 del benzimidazol es suficientemente ácido para ser reemplazado por metales dando lugar al N-metalbenzimidazol.

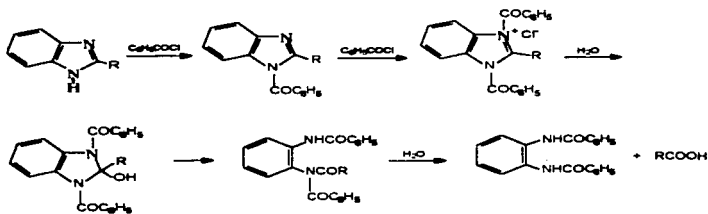
Por ejemplo, el 2-aminometilbenzimidazol se coordina con metales como el cobre<sup>34</sup>



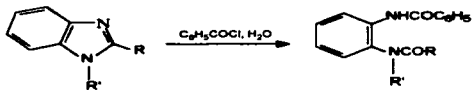
### 3.4.1.2 Rompimiento del anillo imidazol.<sup>5</sup>

#### Haluros de arilo en presencia de agua.

Cuando son tratados con cloruro de benzoilo, primeramente se obtiene el *N*-benzoilbenzimidazol. En presencia de agua y cloruro ácido se obtiene la *N,N'*-dibenzoil-*o*-fenilendiamina

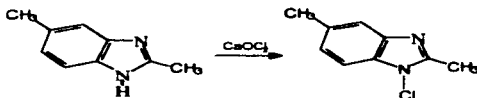


En los benzimidazoles que contienen cualquier grupo sustituyente en la posición 1, el anillo es abierto de manera similar

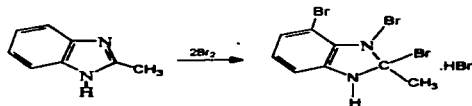


### 3-4.1.3 Halogenación.

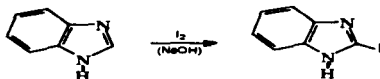
Cuando el 2,5 ó (2,6)-dimetilbenzimidazol en una solución ácida acuosa es tratado con una solución saturada de  $\text{CaOCl}_2$ , se produce el 1-cloro-2,5 ó (2,6)-dimetilbenzimidazol:



La bromación del 2-metilbenzimidazol la estudiaron Baczynski y Von Niementowski, en la que la adición de dos moles de bromo en una solución fría de ácido acético, da un derivado tetrabromado:



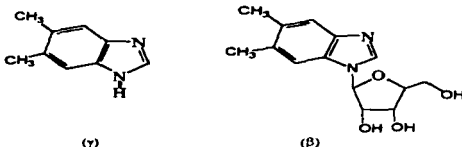
El tratamiento del benzimidazol con yodo en presencia de hidróxido de sodio, produce el 2-iodobenzimidazol en excelente rendimiento



### 3.5 PRODUCTOS NATURALES QUE CONTIENEN EL NÚCLEO DE BENZIMIDAZOL.

El núcleo del benzimidazol no es muy frecuente encontrarlo en forma natural. Sin embargo, se ha encontrado que el 5,6-dimetilbenzimidazol forma parte de la estructura de la vitamina B<sub>12</sub>.

La vitamina B<sub>12</sub> por hidrólisis ácida da la formación de tres componentes:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , los cuales  $\gamma$  y  $\beta$  son el 5,6-dimetilbenzimidazol y 5,6-dimetil-1-( $\alpha$ -D-ribofuranosil)benzimidazol respectivamente. Y el componente  $\alpha$  es probablemente un derivado fosforilado de  $\beta$ , ya que al ser hidrolizado  $\alpha$  en un medio ácido produce el componente  $\beta$  y un fosfato.

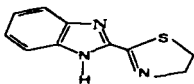


### 3.6 ACCIÓN FARMACOLÓGICA.<sup>35</sup>

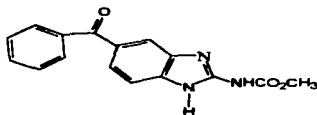
El benzimidazol y un gran número de sus derivados poseen acción biológica. Como por ejemplo, en gran parte los benzimidazoles que contienen un grupo dietilaminoalquil en la posición 1 junto con otro grupo sustituyente en alguna otra posición del anillo, son casi sin excepción antimalariales. Otro ejemplo son los anestésicos locales, como lo son los 2-( $\alpha$ -alquilaminoetil)benzimidazol y los 2-( $\alpha$ -alquilaminoetil)benzimidazol.

Desde que se descubrió la actividad antihelmíntica de los derivados del benzimidazol, empezando con el Tiabendazol en el año de 1961, ha surgido una amplia gama de nuevos derivados de este heterociclo, en los cuales predomina un carbamato de metilo en la posición 2 y un sustituyente en la posición 5 el cual puede ser de naturaleza aromática como en el Mebendazol, o bien alifática como en el Albendazol, ambos antihelmínticos de amplio espectro.

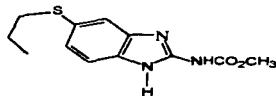
Con la aparición del Triclabendazol en el año de 1978, se obtiene un benzimidazol con un grupo metililo en posición 2 y en el anillo benzénico un grupo diclorofenoxi en 5 y cloro en 6, lo que trae como resultado un nuevo antihelmíntico de amplio espectro. Sin embargo, poco se ha estudiado sobre la actividad antihelmíntica de benzimidazoles sustituidos en la posición 1.



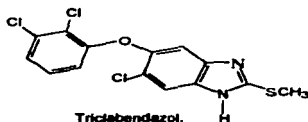
Tiabendazol.



Mebendazol.



Albendazol.



Triclabendazol.

El benzimidazol inhibe el crecimiento de muchas bacterias y cultivos, al igual que se ha observado que presenta actividad anticonvulsianante cuando es administrado por largo tiempo.



### 3.7 USOS.<sup>5</sup>

Un gran número de patentes describen el uso de los derivados de benzimidazol en la industria textil para emplearse como humectante, emulsificante, espumante, o como dispersantes en teñido. Por regla general, estos compuestos son benzimidazoles sulfonados.

El 2-mercaptobenzimidazol y algunos otros han encontrado uso como antioxidante en gomas, así como también en la industria fotográfica.

Muchos derivados de benzimidazol se emplean en la preparación de bronceadores, ya que absorben los rayos ultravioleta.

### BENTONITA.<sup>56,57</sup>

La montmorillonita es un mineral que esencialmente se ha formado por descomposición superficial de rocas, por la acción de agentes atmosféricos, por procesos hidrotermales a bajas temperaturas, por alteración del polvo volcánico en capas estratificadas o por la acción de las aguas circulantes de origen desconocido a lo largo de las fracturas o vetas.

La bentonita, según Wright, es una arcilla que está compuesta con más del 50% de montmorillonita  $Al(OH)_2/Si_2O_5 \cdot nH_2O$  (hidroxialuminosilicato). Se puede encontrar en una variedad de colores que varían desde el blanco o grisáceo a rojo. La bentonita en México es conocida comercialmente con el nombre de "Actisil FT", entre otras marcas.

Con el tiempo, no sólo se descubrió que la bentonita podía convertirse en un buen adsorbente para decolorar aceites, grasas y ceras si se trataba primero con ácidos minerales, sino que también podía catalizar reacciones químicas, poniendo de manifiesto su carácter ácido de Lewis y de Brønsted-Lowry. La actividad de estos sitios ácidos está profundamente influenciada por el contenido de agua. La acidez de tipo Brønsted-Lowry proviene de los iones hidrónico que ocupan sitios de intercambio sobre la superficie.

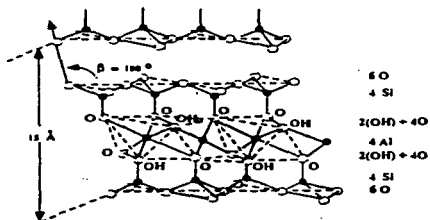
La acidez de Brønsted-Lowry sobre la superficie de la arcilla es considerablemente mayor que la indicada por una medida de pH en una suspensión de arcilla.

La magnitud observada de la fuerza ácida de la arcilla es de un pH 2.0; por lo tanto, es capaz de protonar bases muy débiles tales como la urea y amidas las cuales ordinariamente requieren de una acidez muy grande.

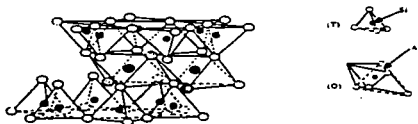
Los sitios ácidos de Lewis en la arcilla pueden encontrarse en la superficie de la estructura, donde el catión está expuesto y disponible para aceptar la donación de electrones provenientes de un ligante. Así como el contenido de agua modifica la acidez de Brønsted-Lowry, también es un factor que modifica la acidez de Lewis. Las moléculas de agua se solvatan o se coordinan con el metal potencialmente aceptor de electrones, de manera que las moléculas de agua deben de ser removidas para dejar libres estos sitios activos.

### *Estructura.*

Estructuralmente, una montmorillonita es un filosilicato constituido por capas laminares, cada capa laminar está formada por la unión de dos unidades tetraédricas (T) externas y una octaédrica (O) interna. Cabe mencionar la existencia de un espacio entre capa y capa, el cual es denominado espacio intercapa.



La unidad tetraédrica presenta un arreglo polimérico bidimensional de tetraedros de  $SiO_4$  unidos por tres vértices a manera de formar anillos hexagonales. La unidad octaédrica es también un arreglo bidimensional pero en este caso de octaedros de  $Al(OH)_2O_6$ , ambas unidades presentan un átomo central, las primeras tienen silicio y las segundas aluminio.

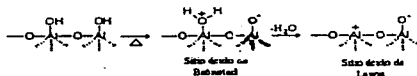


UNIDAD TETRAÉDRICA (I), UNIDAD OCTAÉDRICA (II)

### Catálisis ácida.

El efecto catalizador de la arcilla consiste en proporcionar una trayectoria alternativa con menor energía de activación. Esta menor energía es la causa principal del aumento de la velocidad de reacción.

Las arcillas presentan en su estructura sitios ácidos de Lewis y de Brønsted-Lowry. Al remover gradualmente el agua contenida en los espacios intercapa con tratamientos térmicos, se generan sitios activos de Lewis y son determinantes en procesos químicos que requieren de condiciones ácidas. El posible equilibrio que se establece con el tratamiento térmico es el postulado por Thomas en 1950:



En el laboratorio de investigación de Química Orgánica de esta facultad se han realizado innovadores trabajos bajo condiciones de reacción en medio seco empleando bentonita, es decir, sin disolventes en los cuales se ha observado que es muy viable emplear radiación infrarroja como fuente de energía en las reacciones químicas; con éstos antecedentes, da la pauta a considerar la posibilidad de realizar la conversión directa de la o-fenilendiamina y los sustratos adecuados para producir los correspondientes benzimidazoles.



## **CAPÍTULO III.**

**Desarrollo experimental.**  
**Resultados y discusión.**

## DESARROLLO EXPERIMENTAL.

La *o*-fenilendiamina y los ácidos carboxílicos (al igual que la urea y la tiourea) se emplearon directamente de su envase comercial, sin purificar; análogamente, se empleó también la bentonita sin activar, la cual es conocida comercialmente como Tonsil Optimum Extra y actualmente como Actisil FF. La lámpara de infrarrojo utilizada es de uso industrial marca Osram, 250 watts, 127 volts.

La energía necesaria para que se llevaran a cabo las reacciones fue proporcionada por una exposición a radiación infrarroja. Así mismo, si la potencia de la fuente se supone constante (esto es, la lámpara emite iguales cantidades de radiación en tiempos iguales), entonces la energía recibida por los reactivos sería directamente proporcional al tiempo *t*.

La cuantificación del porcentaje de conversión se determinó por cromatografía de gases en un Cromatógrafo de Gases *Star 3400* (con detector de ionización de flama, gas de arrastre: nitrógeno, Columna: BD-WAX, 30 m. de longitud, diámetro interno 0.53 mm., grosor de película de 1µm.). El avance de reacción se observó por cromatografía en capa fina usando cromatofolios marca Macherey-Nagel, empleando vapores de yodo como revelador.

Los productos de reacción se identificaron por espectrometría de masas en un equipo Hewlett Packard 5958B y en un equipo Shimadzu GCMS-QP2000A aplicando la técnica de Impacto Electrónico a un potencial de ionización de 70 eV.; así como también se hizo uso de los métodos espectroscópicos de RMN <sup>1</sup>H y de infrarrojo. Para la técnica de RMN <sup>1</sup>H se empleó un aparato de marca Varian FT 200 y 300, en el cual se tomó como referencia interna el TMS y como disolvente CDCl<sub>3</sub>, y en la técnica de infrarrojo se utilizó un aparato Perkin-Elmer 283B aplicando como medio el KBr y también un aparato Nicolet FT 55X corridos en película. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher-Jones y no están corregidos.

### ***Experimentación.***

#### ***Procedimiento general.***

Se hicieron reaccionar 0.6 g (5.55 mmol) de *o*-fenilendiamina, una cantidad equimolar de tiourea, urea o ácido carboxílico correspondiente, (tabla 1) y 5 g de bentonita en un equipo de destilación con radiación infrarroja por un tiempo determinado para cada caso, el cual se hace mención más adelante.

El montaje del equipo consiste en una cámara de infrarrojo, un reóstato, un matraz bola de 50 mL, una T de destilación (con su respectivo tapón) y un refrigerante liso. La cámara de infrarrojo fue elaborada en el laboratorio de Química Orgánica, la cual consiste de un cilindro metálico, una lámpara comercial de radiación infrarroja, una malla metálica y su respectiva tapa metálica horadada; en la cual es introducido el matraz bola con los reactivos para iniciar la reacción. Hay que considerar que se monta previamente en un soporte universal con pinzas, la T y el refrigerante para realizar posteriormente el ensamble con el matraz bola.

Tabla 1.- Cantidades equimolares de los ácidos carboxílicos, urea y tiourea expresadas en gramos.

<b>Sustrato.</b>	<b>(g) 5.55 mmol</b>
Ac. fórmico	0.25
Ac. acético	0.33
Ac. propiónico	0.40
Ac. monocloroacético	0.52
Urea	0.40
Tiourea	0.50

El montaje experimental queda representado en la siguiente figura:

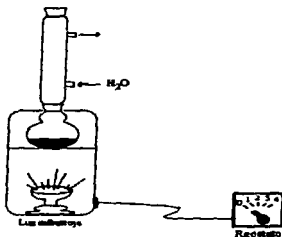


Fig. 1

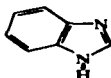
El avance de todas las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina aplicando un sistema de acetato de etilo y vapores de yodo como revelador, hasta que se observó la desaparición de los reactivos.

Los tiempos fueron optimizados, los cuales se mencionan en las tablas 2 y 3. Posteriormente, se le realizó una extracción con 20 ml de acetato de etilo, metanol o etanol (según el caso), el cual se filtra sobre celita empleando 20 ml más del disolvente para lavar.

El filtrado se evapora a vacío y se cuantifica por cromatografía de gases. Este mismo es soportado sobre sílica gel Merck para ser purificado por cromatografía en columna con empaque de sílica gel, empleando como eluyente acetato de etilo/*n*-hexano a diferentes gradientes de polaridad. En algunos casos se purifica por cromatografía en placa preparativa.

Los productos de reacción fueron caracterizados por I.R., E.M. y RMN <sup>1</sup>H (ver apéndice).



**Benzimidazol.**

*p.f.*: 165 °C

*P.M.* 118 g/mol

Cristales incoloros.

*I.R.* *Espectro I.*

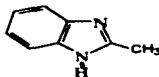
$\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>(nujol): 3113 (N-H st. libre), 1668 (C=N)

*EM-IE* (70 eV) *Espectro II.*

(m/z): 118 [M]<sup>+</sup>, 91[M-27]<sup>+</sup>

*RMN*<sup>1</sup>H (300 MHz) *Espectro III.*

$\delta$  ppm: 8.12(s, 1H, H-2), 7.69 (m, 2H, H-4 y H-7), 7.3 (m, 2H, H-5 y H-6), 5.98 (s, 1H, N<sub>1</sub>-H).

**2- metilbenzimidazol.**

*p.f.*: 175-177 °C

Agujas caféas.

*P.M.*: 132 g/mol.

*I.R.* *Espectro IV.*

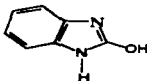
$\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>(nujol): 3367 (N-H st. asociado), 3212 (N-H st. libre), 1627 (C=N)

*EM-IE* (70 eV) *Espectro V.*

(m/z): 132[M]<sup>+</sup>, 131 [M-1]<sup>+</sup>, 90 [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N]<sup>+</sup>

*RMN*<sup>1</sup>H *Espectro VI.*

$\delta$  ppm: 7.41 (m, 2H, H-4 y H-7), 7.06 (m, 2H, H-5 y H-6), 2.47 (s, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.9 (s, N<sub>1</sub>-H).

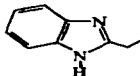
**2-hidroxibenzimidazol.**

*p.f.*: 276 °C  
polvo verde.  
*P.M.*: 134 g/mol.

*I.R.* Espectro VII.  
 $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> (KBr): 3179 (N-H st. libre), 1738 (CO), 1629 (C=N).

*EM-IE.* (70 eV) Espectro VIII.  
(*m/z*): 134[M]<sup>+</sup>, 106 [M-CO]<sup>+</sup>, 78 [M-N=N]<sup>+</sup>

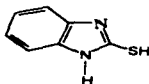
*RMN* <sup>1</sup>H Espectro IX.  
 $\delta$  ppm: 7.25 (m, 2H, H-4 y H-7), 7.17 (m, 2H, H-5 y H-6),  
11.4 (s, 1H, C<sub>2</sub>-OH).

**2-etilbenzimidazol.**

*p.f.*: 170-172 °C  
Agujas blancas.  
*P.M.*: 146 g/mol

*I.R.* Espectro X.  
 $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> (nujol): 3380 (N-H st. asociado), 3226 (N-H st. libre), 1625 (C=N)

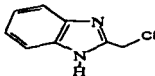
*EM-IE.* Espectro XI.  
(*m/z*): 146[M]<sup>+</sup>, 145[M-1]<sup>+</sup>, 131[M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 118[M-CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**2-mercaptobenzimidazol.**

*p.f.*: 289 °C  
Polvo café.  
*P.M.*: 150 g/mol

*I.R.* Espectro XII.  
 $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup> (KBr): 3154 (N-H st. libre), 1623 (C=N)

*EM-IE.* Espectro XIII.  
(*m/z*): 150[M]<sup>+</sup>, 149[M-1]<sup>+</sup>, 118[M-32]<sup>+</sup>, 106[M-44]<sup>+</sup>.

**2-clorometilbenzimidazol.**

*p.f.*: 158-161 °C  
Polvo amarillo.  
*P.M.*: 166 g/mol.

*I.R.* Espectro XIV.  
 $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup> (nujol): 3158 (N-H st. libre), 1682 (C=N)

*EM-IE.* Espectro XV.  
(*m/z*): 166[M]<sup>+</sup>, 131[M-35]<sup>+</sup>, 118[M-13]<sup>+</sup>, 91[M-13]<sup>+</sup>

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En el presente trabajo, se presenta la síntesis de benzimidazoles a partir de la reacción de *o*-fenilendiamina con una serie de ácidos carboxílicos y con urea y tiourea. Los resultados obtenidos en cada caso, se exponen en las tablas 2 y 3, respectivamente.

Los tiempos de reacción mostrados en las tablas se pueden considerar como los tiempos optimizados para cada reacción, ya que se logró determinar, mediante el empleo de la técnica cuantitativa de cromatografía de gases, que la máxima conversión al producto de reacción correspondiente era alcanzada; es decir, que a tiempos mayores, los rendimientos de reacción no presentaban cambio alguno. Este lapso temporal sería reconocido como la duración de exposición mínima necesaria para permitir al sistema reaccionar con el rendimiento máximo. Es claro que esto sería la optimización de los tiempos.

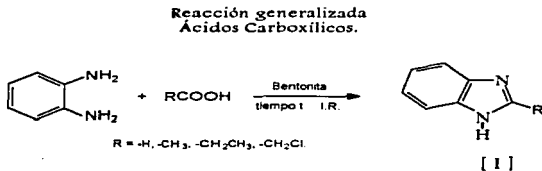


Tabla 2- Tiempo optimizado y rendimiento de la reacción con ácidos carboxílicos.

R	tiempo (min)	Rendimiento de [ 1 ] (%)
-H	15	67.0
-CH <sub>3</sub>	50	77.9
-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	40	67.6
-CH <sub>2</sub> Cl	20	90.9

Como se puede observar en la tabla, los tiempos de reacción son cortos comparado con algunos reportados en fase líquida. Por otra parte, se consideró la posibilidad de hacer reaccionar con otras funcionalidades, por lo que se propone a la urea y tiourea.

La reacción generalizada de la tiourea y urea es la siguiente:

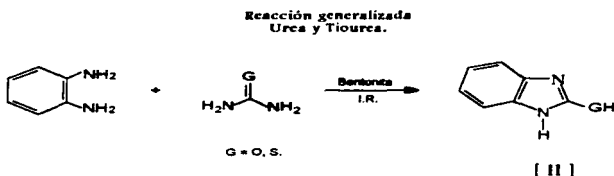


Tabla 3.- Tiempo optimizado y rendimiento de la reacción con urea y tiourea.

R	tiempo (min)	Rendimiento de [ II ] (%)
O	30	87
S	30	90

Los datos espectroscópicos de I.R., E.M., RMN <sup>1</sup>H, para los diferentes productos son analizados en forma individual.

### *Benzimidazol.*

En la reacción entre la *o*-fenilendiamina y el ácido fórmico se aisló un sólido con punto de fusión de 165 °C el cual muestra en su espectro de I.R., una banda a 3113 cm<sup>-1</sup> correspondiente al enlace N-H libre y otra banda en 1668 cm<sup>-1</sup> que corresponde al doble enlace carbono-nitrógeno (C=N) (*Espectro 1*).

En espectrometría de masas se observa un pico con una  $m/z$  de 118 correspondiente al ión molecular, el cual está de acuerdo para un peso molecular  $C_7H_8N_2$  (*espectro III*).

La espectroscopia de RMN  $^1H$ , presenta una señal simple con un desplazamiento químico de 8.12 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 2, también se dan dos señales múltiples centradas en 7.69 y 7.3 ppm asignadas al sistema aromático del benceno y una señal simple en 5.68 ppm correspondiente al hidrógeno unido a la posición 1 (*espectro III*).

#### *2-metilbenzimidazol.*

Al hacer reaccionar la *o*-fenilendiamina y el ácido acético, se aísla un sólido cristalino color café el cual tiene un punto de fusión de 175-177°C, presentando en I.R. unas bandas en 3367 y 3212  $cm^{-1}$  correspondientes al enlace N-H asociado y libre, respectivamente, y otra en 1627  $cm^{-1}$  que corresponde al doble enlace carbono-nitrógeno (C=N) (*Espectro IV*).

En espectrometría de masas se observa un pico con una  $m/z$  de 132 correspondiente al ión molecular, el cual está de acuerdo para un peso molecular de  $C_8H_8N_2$  (*espectro V*).

La espectroscopia de RMN  $^1H$ , presenta dos señales múltiples centradas en un desplazamiento químico de 7.41 y 7.06 ppm correspondientes al anillo aromático, y una señal simple en 2.47 ppm que corresponde a los hidrógenos del metilo en posición dos (*espectro VI*).

#### *2-hidroxibenzimidazol.*

En la reacción de *o*-fenilendiamina y urea, se aísla un polvo de color verde pistache, el cual tiene un punto de fusión de 276 °C, presentando en I.R. una banda en 3179  $cm^{-1}$  correspondiente al enlace N-H libre y otra en 1629  $cm^{-1}$  que corresponde al doble enlace carbono-nitrógeno (C=N). Todas las señales presentes en el espectro al ser correlacionadas con las reportadas en el *Sadtler Research* corresponden para la estructura propuesta (*Espectro VII*).

En espectrometría de masas se observa un pico con  $m/z$  de 134 correspondiente al ión molecular, el cual puede ser asignado a una molécula  $C_7H_6ON_2$  (*espectro VIII*).

La espectroscopia de RMN  $^1H$ , presenta dos señales múltiples centradas en un desplazamiento químico de 7.25 y 7.17 ppm asignadas al sistema aromático del benceno, y también se presenta una señal simple ancha centrada en 11.4 ppm correspondiente al hidrógeno del grupo hidroxilo en posición dos. Probablemente por un efecto de disociación, los hidrógenos involucrados dan señales débiles o tal vez no den señal alguna (*espectro IX*).

#### *2-etilbenzimidazol.*

Cuando reacciona la  $\alpha$ -fenilendiamina y el ácido propiónico, se produce un compuesto que al ser purificado da agujas blancas las cuales tienen un punto de fusión de 170-172 °C, el cual registra en su espectro de I.R. bandas en 3380 y 3226  $cm^{-1}$  correspondientes al enlace nitrógeno-hidrógeno asociado y libre, respectivamente, y en 1625  $cm^{-1}$  una señal asignada al doble enlace carbono-nitrógeno (C=N) (*Espectro X*).

En espectrometría de masas el compuesto presenta un pico base de una  $m/z$  de 146 correspondiente al ión molecular, el cual puede estar de acuerdo para una molécula de la especie  $C_9H_{10}N_2$  (*Espectro XI*).

#### *2-mercaptopbenzimidazol.*

En la reacción de la  $\alpha$ -fenilendiamina y la tiourea, se obtiene un compuesto que al ser purificado da un polvo color café claro, el cual tiene un punto de fusión de 289 °C, el cual muestra en su espectro de I.R. una banda en 3154  $cm^{-1}$  correspondiente al enlace nitrógeno-hidrógeno libre, y otra en 1623  $cm^{-1}$  asignada al doble enlace carbono-nitrógeno (C=N). Todas las bandas que muestra el espectro se correlacionaron con las reportadas en el *Sadtler Research*, las cuales corresponden absolutamente con el compuesto propuesto (*Espectro XII*).

En espectrometría de masas el compuesto presenta un pico base con una  $m/z$  de 150 correspondiente al ión molecular, para el cual puede proponerse a una molécula correspondiente a la especie  $C_7H_6SN_2$  (*Espectro XIII*).

### *2-clorometilbenzimidazol.*

Cuando reacciona la *o*-fenilendiamina y el ácido monocloroacético, da un sólido amarillo el cual tiene un punto de fusión de 158-161 °C, el cual registra en su espectro de I.R. una banda en 3158  $cm^{-1}$  correspondiente al enlace nitrógeno-hidrógeno libre, en 1682  $cm^{-1}$  una banda asignada al doble enlace carbono-nitrógeno (C=N) y en 755.19  $cm^{-1}$  una banda asignada al enlace carbono-cloro (C-Cl) (*Espectro XIV*).

En la espectrometría de masas el compuesto presenta un pico con una  $m/z$  de 166 correspondiente al ión molecular, el cual puede estar de acuerdo para una molécula de la especie  $C_8H_7N_2Cl$  (*Espectro XV*).

Con respecto a los resultados, se puede analizar que el método de síntesis empleado es muy favorable, ya que en todos los casos se lleva a cabo en un corto tiempo de conversión. Así mismo, al examinar los resultados de las tablas 2 y 3, se observa en el porcentaje de rendimiento la influencia del sustituyente del grupo carbonílico; es decir, que al poseer un sustituyente electroattractor como lo es el cloro, induce a un aumento en el porcentaje de conversión; no así en el caso de un grupo electrodonador en donde también hay que considerar el efecto estérico de dicho sustituyente.





---



## **CAPÍTULO IV.**

**Conclusiones.**

**Referencias y bibliografía.**

## CONCLUSIONES.

Se logran sintetizar benzimidazoles 2-sustituídos en estado sólido, empleando la arcilla bentonítica de procedencia nacional como un catalizador con el empleo de luz infrarroja como fuente energética.

De acuerdo a los resultados, se propone un nuevo tipo de síntesis para la obtención directa de benzimidazoles 2-sustituídos a partir de la *o*-fenilendiamina y un ácido carboxílico, urea o tiourea.

Los tiempos de reacción son más cortos que los notificados en literatura hasta el momento y en la mayoría de los casos, se obtienen con buenos rendimientos.

Como consecuencia se observan algunas ventajas al emplear la arcilla citada:

- Disminuye el costo neto de la reacción.
- Es de fácil manipulación y sin riesgos.
- Las reacciones en estado seco dan la opción de realizar reacciones en sistemas cerrados sin los inconvenientes de altas presiones en el mismo.

Este método permite proponer el estudio de síntesis de otros sistemas análogos del benzimidazol (como lo es el emplear ácidos carboxílicos aromáticos, disustituídos, entre otros).

## REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA.

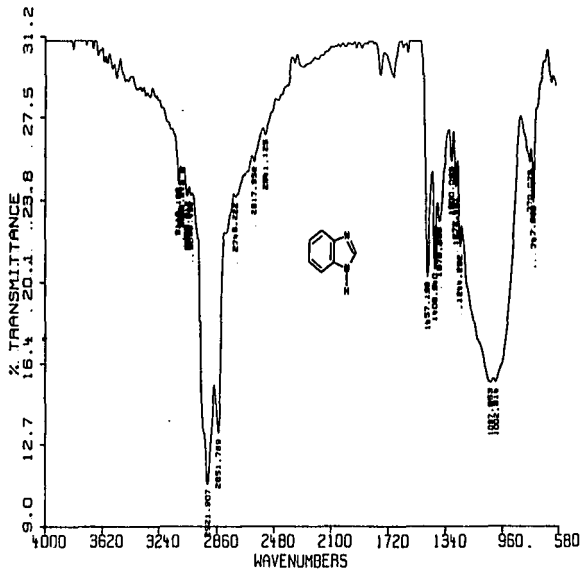
- <sup>1</sup> R. Bonnet, *Chem. Rev.*, **63**, 573 (1963).
- <sup>2</sup> M.R. Grimmett, *Asian Heterocycl. Chem.*, **12**, 103 (1970).
- <sup>3</sup> *Chem. Abstr.*, **50**, 15897g (1956).
- <sup>4</sup> Acheson R.M. *Química heterocíclica*, Publicaciones Cultural, México, D.F., 520 p. 1981.
- <sup>5</sup> Wright John B., *Chem Rev* **48**, 397 (1951).
- <sup>6</sup> Phillips, M. A., *J. Chem Soc.*, 2395 (1928).
- <sup>7</sup> Phillips, M. A., *J. Chem Soc.*, 3134-40 (1928).
- <sup>8</sup> Phillips, M. A., *J. Chem Soc.*, 2820-8 (1929).
- <sup>9</sup> Phillips, M. A., *J. Chem Soc.*, 1143-54 (1931).
- <sup>10</sup> Green, H. y Day, A.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1167-73 (1942).
- <sup>11</sup> McCoy, G. y Day, A.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 2159 (1943).
- <sup>12</sup> Phillips, M. A., *J. Chem Soc.*, 1409-19 (1930).
- <sup>13</sup> Roeder, C.H. y Day A.R., *J. Org. Chem.*, **6**, 25 (1941).
- <sup>14</sup> Phillips, M. A.: *J. Chem Soc.*, 1409-19 (1930).
- <sup>15</sup> *Chem. Abstracts*, **42**, 5903 (1948).
- <sup>16</sup> Brown, E.L. y Campbell, N., *J. Chem Soc.*, 1699 (1937).
- <sup>17</sup> Shriner, R.L. y Upson, R.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2277 (1941).
- <sup>18</sup> Graenacher, C., y Ackerman, F. (to Société pour L'industrie chimique à Bale), U.S. patent 2,031,037; *Chem. Abstracts*, **30**, 2202 (1936).
- <sup>19</sup> Société pour l'industrie chimique à Bale, Swiss patent 168, 727; *Chem. Abstracts*, **29**, 622 (1935).
- <sup>20</sup> Société pour l'industrie chimique à Bale (Graenacher, C., & Ackerman, F.), German patent 663, 818; *Chem. Abstracts*, **33**, 281 (1939).
- <sup>21</sup> Société pour l'industrie chimique à Bale, French patent 773, 370; *Chem. Abstracts*, **29**, 1432 (1935).
- <sup>22</sup> Société pour l'industrie chimique à Bale, Swiss patent 170, 682; *Chem. Abstracts*, **29**, 3856 (1935).
- <sup>23</sup> Société pour l'industrie chimique à Bale, Swiss patent 170, 683; *Chem. Abstracts*, **29**, 3856 (1935).
- <sup>24</sup> Graenacher, C., & Ackerman, F. (to Société pour L'industrie chimique à Bale), U.S. patent 2,031,037; *Chem. Abstracts*, **30**, 2202 (1936).
- <sup>25</sup> Bistrzycki, A., y Schmutz, W., *Ann.*, **415**, 1-28 (1918).
- <sup>26</sup> Bistrzycki, A., y Schmutz, W., *Ann.*, **415**, 15 (1918).
- <sup>27</sup> Leonard, N.J., Austin, D. Y., y Beck, K.M., *J. Chem Soc.*, **69**, 2459 (1947).
- <sup>28</sup> Pellizzari, G., *Gazz. chim. ital.*, **49**(1), 22 (1919); *Chem. Abstracts*, **14**, 169 (1920).
- <sup>29</sup> Holjcs, E., L. y Wagner, E. C., *J. Org. Chem.*, **9**, 31-49 (1944).
- <sup>30</sup> Elderfield, R.C. y Keays, F. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 44 (1948).
- <sup>31</sup> Tomlinson, M. L., *J. Chem. Soc.*, 158-63 (1939).
- <sup>32</sup> *Chem. Abstracts*, **27**, 2686 (1933).
- <sup>33</sup> Bachman, G.B., y Heisey, L. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 2496 (1946).
- <sup>34</sup> Hughes, G. y Lions, F., *Chem. Abstracts*, **32**, 5830 (1938).
- <sup>35</sup> Casullo R. y Hernández, A., *Rev. Mex. de C. Farm.*, **22**, 11, (1991).
- <sup>36</sup> Zavala Segovia, *Estudio de la condensación de alcoholes trimetoxi-bencílicos con bentonita*—México, 1994—68p—Tesis (Química)—UNAM.
- <sup>37</sup> Daza González, *Reacciones de condensación de Knoevenagel...*—México, 1996—81p—Tesis (Química)—UNAM.



---



**APÉNDICE.**



ESPECTRO I. - Espectro de infrarrojo del benzimidazol.

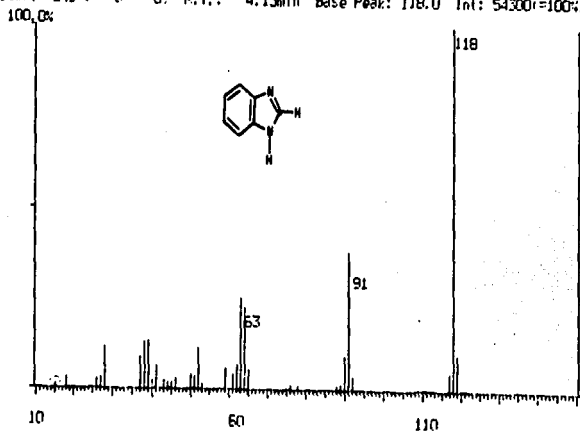
Adiciones.

Mass Spectrum

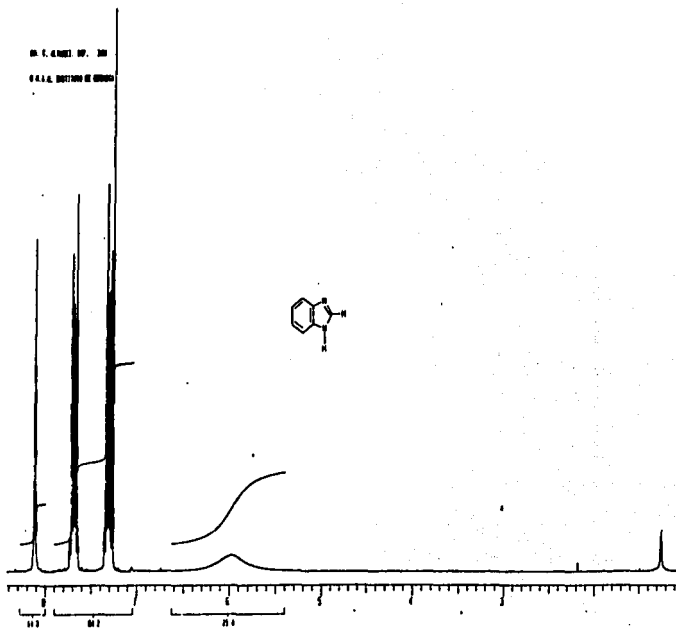
File: 000142.01

19:57

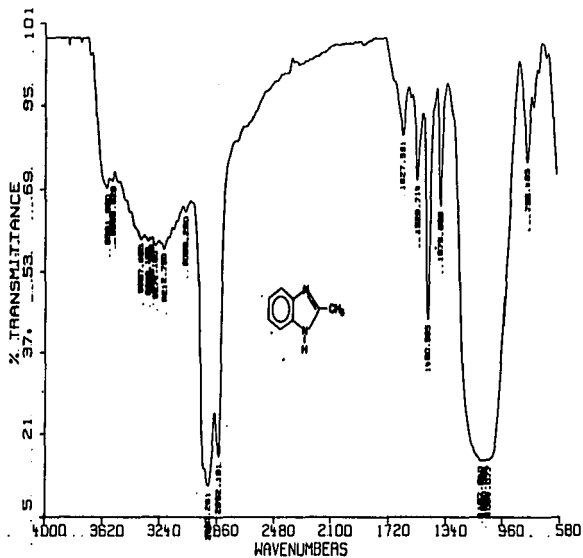
Scan: 249 (0-0) P.T.: 4.13min Base Peak: 118.0 Int: 54300(=100%)



ESPECTRO II. - Espectro de masa del benzimidazol.



ESPECTRO III. - Espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno para el benzimidazol.

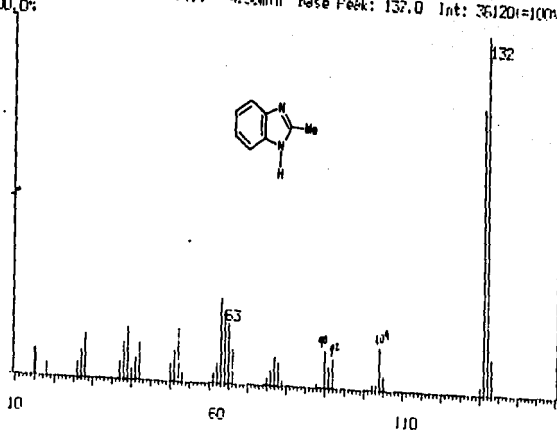


ESPECTRO IV. - Espectro de infrarrojo del 2-metilbenzimidazol.



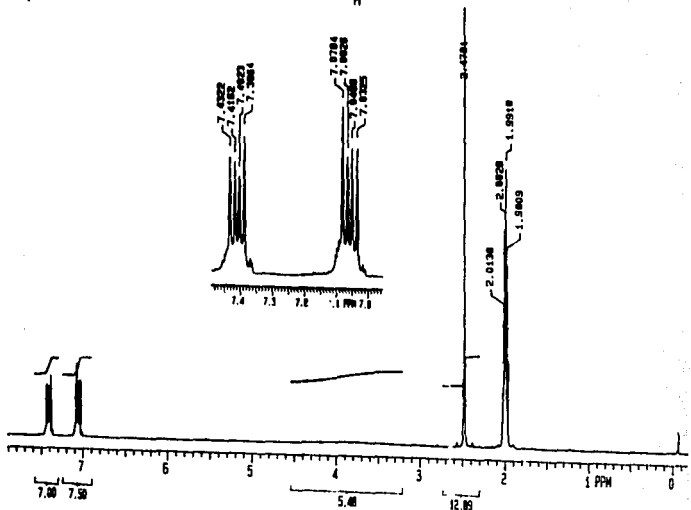
Mass Spectrum File: 000143.01

Scan: 263 0-0 P.T.: 4.36min Base Peak: 137.0 Int: 36120(=100%)

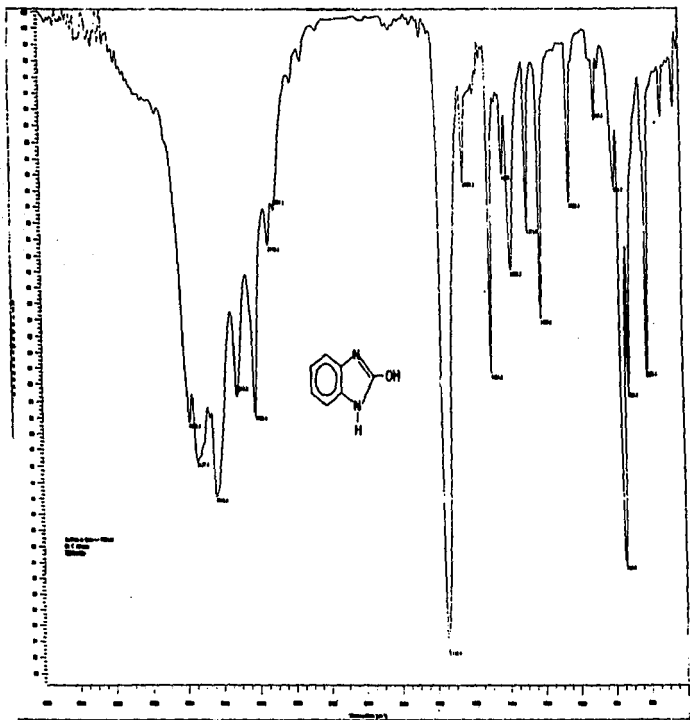


ESPECTRO V. - Espectro de masas de 2-metilbenzimidazol.

C. ALVAREZ JM-2 167



ESPECTRO VI. - Espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno para el 2-metilimidazol.



ESPECTRO VII. - Espectro de infrarrojo del 2-hidroxibenzimidazol.

[ Mass Spectrum ]

Date :

Date : 04:25

Sample :

Note : Dr-Cecilio-Rivera-RCS05

Inlet : Reserv.

Ion Mode : EI\*

Spectrum Type : Regular (MF-Linear)

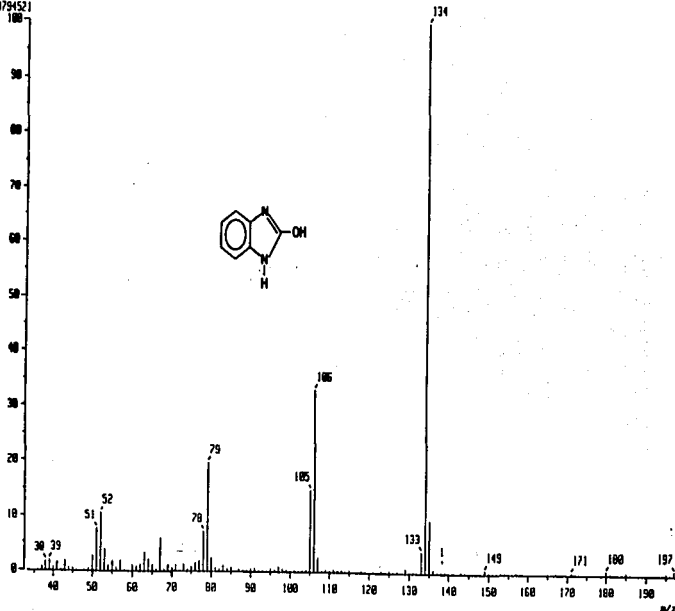
RT : 1.85 min Scan# : (26,35)

BP : m/z 134.0000 Int. : 939.71

Output m/z range : 33.0000 to 137.5000

Cut Level : 0.00 %

0794521

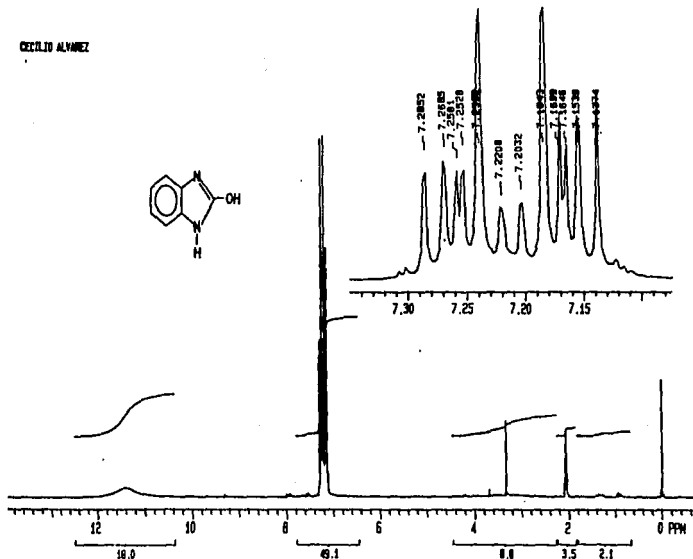


ESPECTRO VIII. - Espectro de masas del 2-hidrobenzimidazol.

Apéndice.

13

CECILIO ALVAREZ

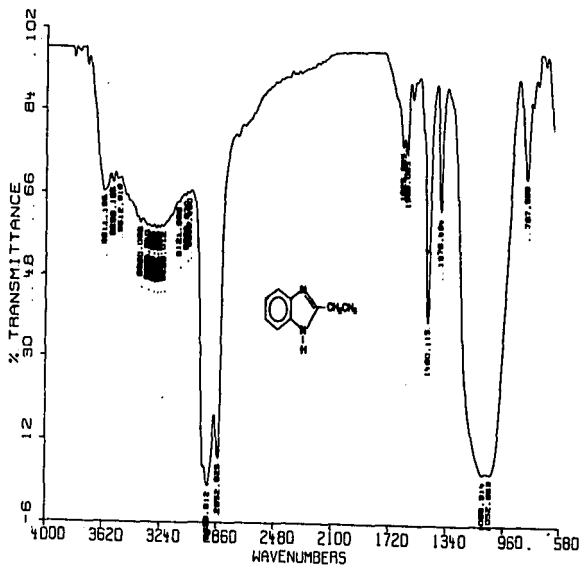


ESPECTRO IX. - Espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno para el 2-hidroxibenzimidazol.

Apéndice:

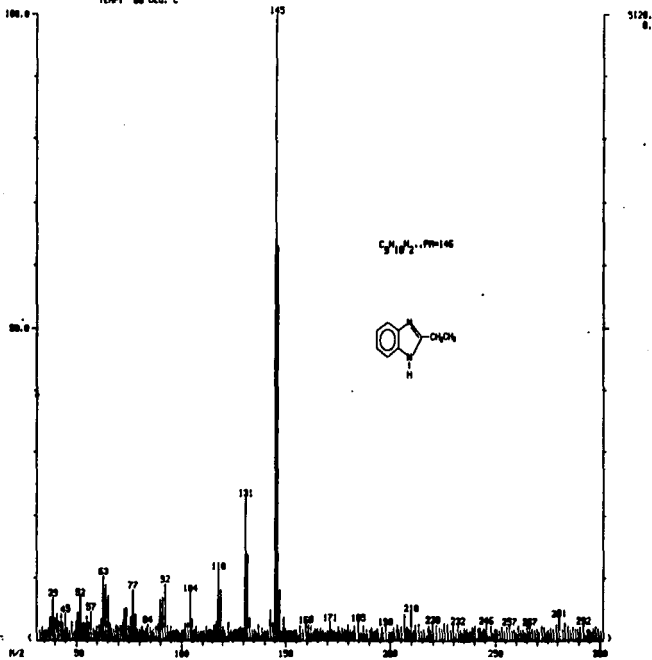
(1) AC. PROPIÓNICO

APM

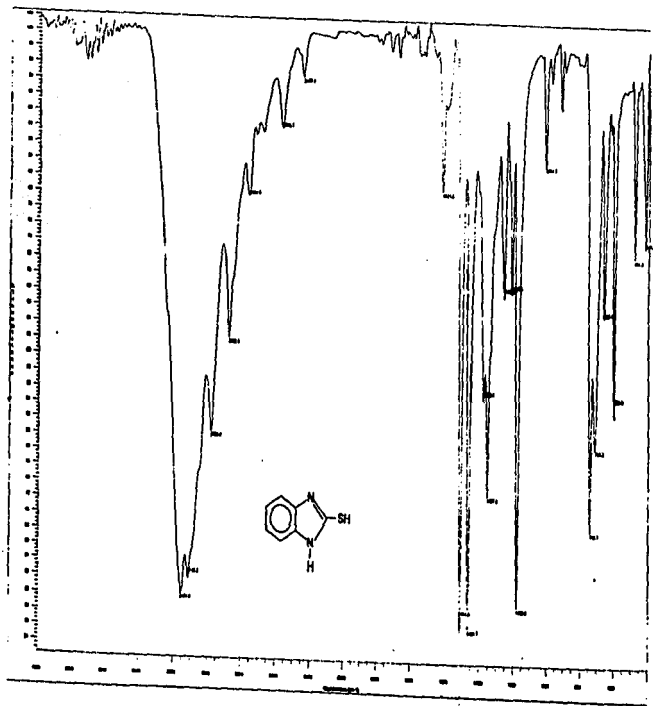


ESPECTRO X. - Espectro de infrarrojo del 2-etilbenzimidazol.

CONDIC. PROBES (DEP.), SCAN Y SECUENCIA "LE"  
TEMP: 60 DEG. C



ESPECTRO XI. - Espectro de masas del 2-etilbenzimidazol.



ESPECTRO XII. - Espectro de infrarrojo del 2-mercaptobenzimidazol.



[ Mass Spectrum ]

Date :

04:27

Sample :

Note : Dr-Cacilio-Rivera-RCSBS

Inlet : Reserv.

Ion Mode : E+

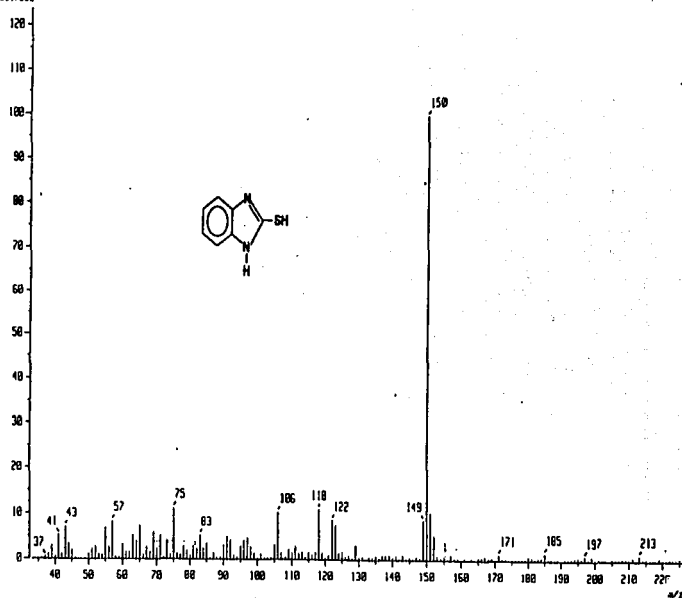
Spectrum Type : Regular (M-Linear)

RT : 0.44 min Scan# : (9,10)

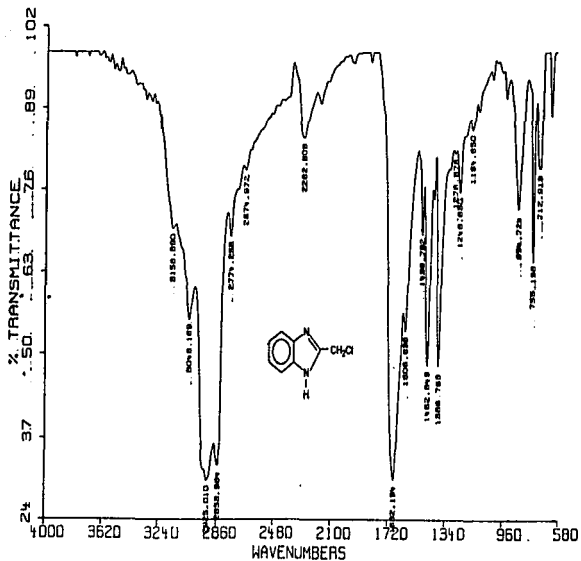
BP : m/z 150.0000 Int. : 256.02

Output m/z range : 33.0000 to 225.9320 Cut Level : 0.00 %

3317252



ESPECTRO XIII. - Espectro de masas del 2-mercaptobenzimidazol.

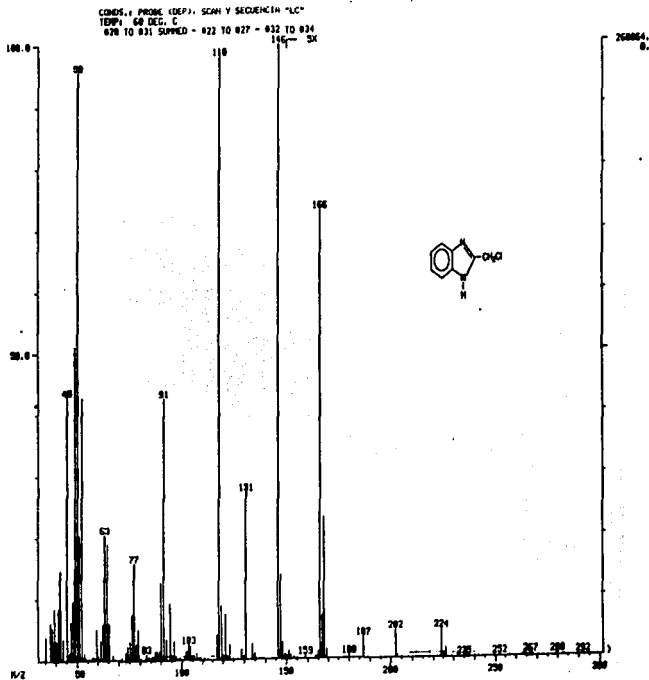


ESPECTRO XIV. - Espectro de infrarrojo del 2-clorometilbenzimidazol.

ESTR  
SAUR DE LA DISCOTECA

ESTA  
TESTIS NIN

PERE



ESPECTRO XV. - Espectro de masa del 2-clorometilbenzimidazol.