



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

REACCIONES DE DESOXIGENACIÓN DE
O-NITROANILIDAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Q U Í M I C A A
P R E S E N T A
MARTHA ANDRACA GÓMEZ



MÉXICO, D.F.

2010



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.

Jurado asignado:

Presidente: Prof: José Manuel Mendez Stivalet

Vocal: Prof: José Federico del Río Portilla

Secretario: Prof: Luis Ángel Maldonado Graniel

1er sup.: Prof: Blas Flores Pérez

2do sup.: Profa: Rosa Isela del Villar Morales

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 2-3, Departamento de Química orgánica

Instituto de Química

Universidad Nacional Autónoma de México

Asesor

Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel

Sustentante

AGRADECIMIENTOS.

Quiero agradecer a CONACYT por la beca otorgada durante un año como asistente de investigador.

Al Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel director de esta tesis por su apoyo para la realización de esta tesis así como su paciencia y grandes enseñanzas.

Al M en C José Manuel Mendez, Dr. Federico del Río miembros del comité de sinodales por su cometarios y ayuda en la interpretación de los espectros.

Al personal técnico-académico del Instituto de Química de la UNAM por las facilidades prestadas para la realización de este trabajo, en forma especial a Q. Ángeles Peña, M en C Javier Pérez a la Q Rocío Patiño, Dra. Beatriz Quiroz y al Dr. Alfredo Toscano.

A los alumnos del laboratorio 2-3 del Instituto de Química por su gran convivencia y platica entre experimentos sobretodo a Ana Luisa y Evin.

A Alma, Daniel, Nestor, Edgar, Diana, Cesar por su gran amistad y apoyo en los momentos difíciles y por los divertidos días que pasamos juntos durante nuestros estudios. Silvia, Ana, Annie y Jazmín que a pesar de la distancia sigue viva nuestra amistad durante estos años.

También a mis compañeros de primer semestre que a pesar de que cada quien tomo su camino siempre están en mis recuerdos.

A mis papás, Juan y Guadalupe, por todo su apoyo incondicional, sus palabras de aliento para que nunca flaqueara en los momentos duros.

A Adriana y Lupita que a pesar de mis locuras han estado ahí para enseñarme, regañarme pero sobretodo reír juntas, en conclusión ser además de mis hermanas mis amigas.

A mi tía Virus, José Pedro y David por ser parte de mi vida y estar ahí para regalarme siempre una sonrisa de apoyo.

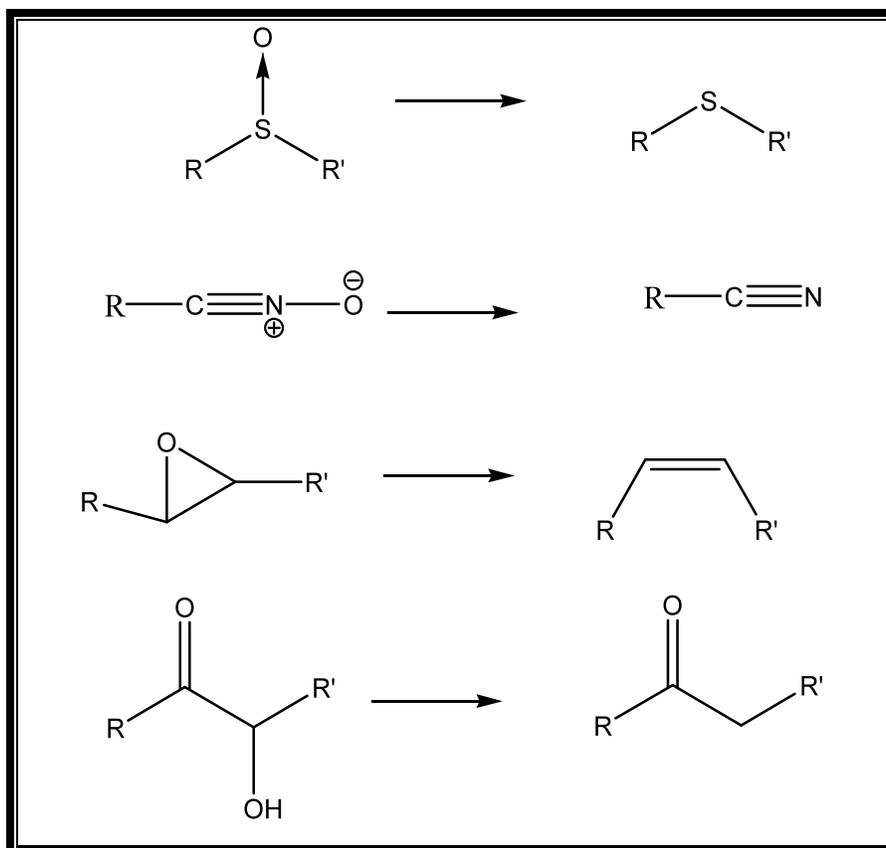
ÍNDICE

| | |
|------------------------|----|
| Introducción | 1 |
| Antecedentes | 7 |
| Objetivos | 14 |
| Resultados y Discusión | 15 |
| Parte experimental | 48 |
| Conclusiones | 63 |
| Espectros | 65 |

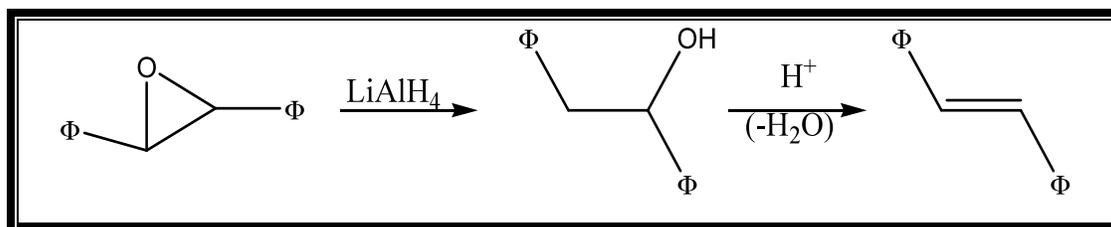
INTRODUCCIÓN.

REACCIONES DE DESOXIGENACIÓN.

Las reacciones de desoxigenación son aquellas transformaciones que ocurren en un paso y donde un sustrato pierde átomos de oxígeno exclusivamente. Por lo tanto, para poder utilizar este término, la diferencia en pesos moleculares entre el producto y el sustrato debe ser 16 ó un múltiplo de él. De acuerdo con esta definición algunos ejemplos sencillos de reacciones de desoxigenación se muestran en el esquema 1.

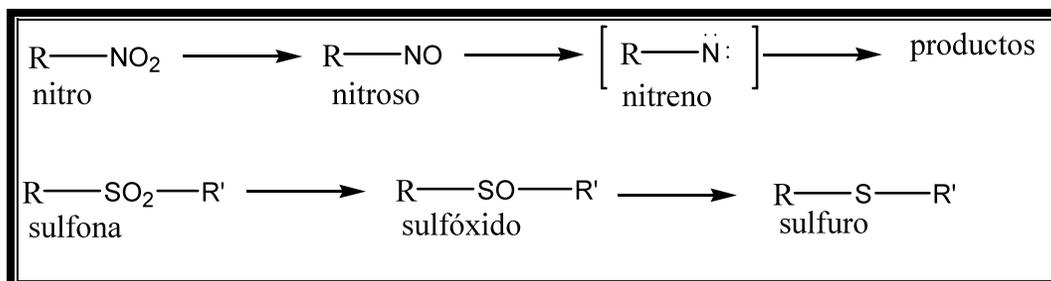


Hay que hacer notar que algunas reacciones donde hay pérdidas de oxígeno no son estrictamente desoxigenaciones por no ajustarse a la definición anterior. Así por ejemplo, la conversión $R-NO_2 \longrightarrow R-NHOH$ si bien involucra la pérdida de un átomo de oxígeno no es una desoxigenación pues la diferencia de pesos moleculares entre el producto y el sustrato es 14 y no 16 como indica la definición. Igualmente, la transformación, óxido de estilbena \rightarrow estilbena según el esquema 2 tampoco es una desoxigenación por efectuarse en varias etapas y no en una sola reacción



Esquema 2. Remoción de oxígeno en el óxido de estilbena en varias etapas.

Cuando un grupo funcional posee más de un átomo de oxígeno en principio son posibles polidesoxigenaciones, como es el caso de los grupos nitro ($R-NO_2$) y sulfona ($R-SO_2-R'$) donde pueden ocurrir mono y bisdesoxigenaciones (esquema 3).



Esquema 3. Mono y bisdesoxigenaciones de nitrocompuestos y sulfonas

Sin embargo, dependiendo de la naturaleza electrónica del elemento al cual se encuentran unidos los dos oxígenos en el grupo funcional, los productos de una bisdesoxigenación pueden ser completamente diferentes. Así, mientras que la bisdesoxigenación de la sulfona produce un sulfuro estable, la de un nitrocompuesto genera una especie neutra deficiente en electrones conocida como nitreno. Estas especies son altamente reactivas y por lo tanto no aislables en condiciones ordinarias, aunque se les ha podido atrapar en matrices a bajas temperaturas (entre -200°C y -270°C , según la estabilidad del nitreno) y analizarlos espectroscópicamente¹. Previo a estos experimentos, la existencia transitoria de estas especies solo se infería para poder explicar las estructuras de los productos aislados.

Para el buen éxito de una reacción de desoxigenación se requiere de la ayuda de ciertos reactivos especiales conocidos como agentes desoxigenantes. Como es de suponer, la principal característica que deben presentar estos reactivos es la de poseer algún elemento que muestre una alta afinidad por el oxígeno, los cuales pueden ser metales como el Zn (0), Al (0), Ti (II), y Ti (III) y no metales como compuestos de Si (IV) y P (III), por mencionar solo algunos. Dentro de estos últimos los fosfitos de trialkilo son los más populares por su costo relativamente bajo que permite usarlos como reactivos y disolventes simultáneamente, aunque en algunas ocasiones las fosfinas trisustituidas representan alternativas igualmente importantes.

¹ Wasserman, E.H.; Smolinsky, G.; Yager, W.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3166-3167.

BENCIMIDAZOLES

El sistema heterocíclico del imidazol es un importante grupo farmacóforo presente tanto en productos naturales como sintéticos de interés biológico. En la figura 1 se muestran algunos ejemplos de estos compuestos que presentan este sistema heterocíclico².

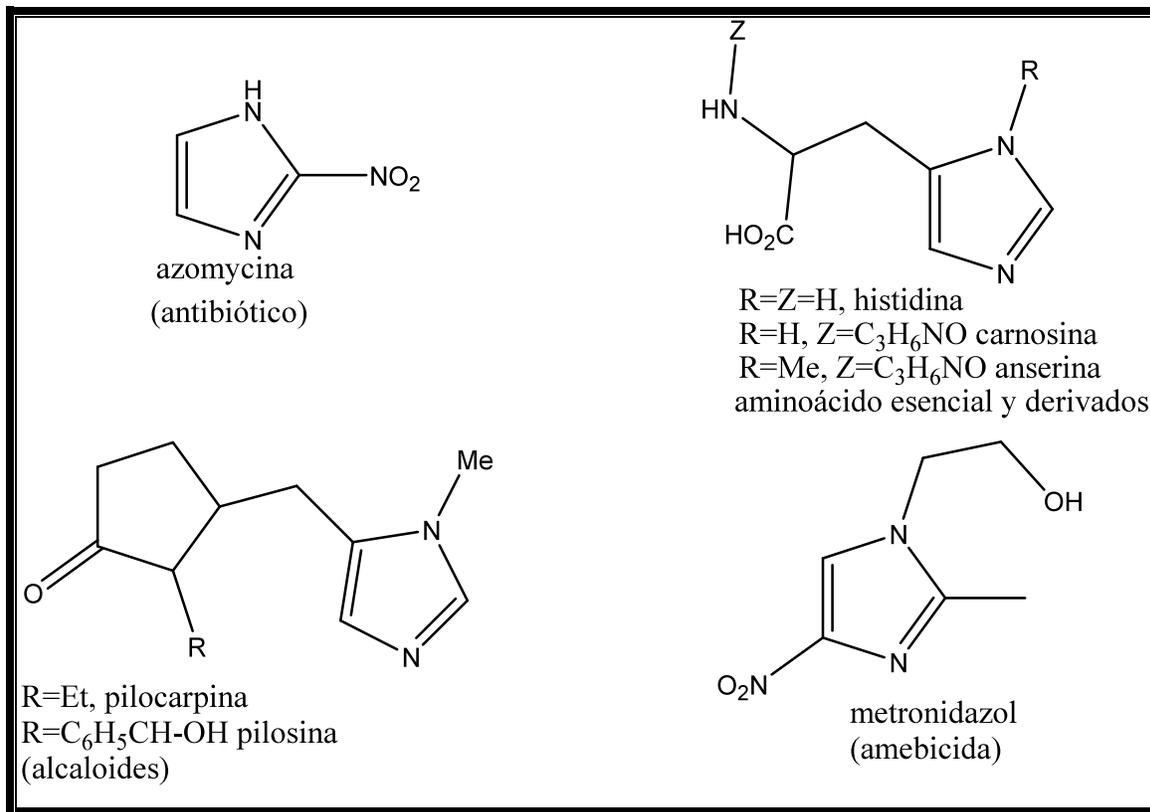


Figura 1. Algunos imidazoles naturales y sintéticos.

La fusión del sistema de imidazol a un anillo aromático de 6 miembros ya sea carbocíclico (bencimidazoles) ó heterocíclico (por ejemplo las importantes imidazo [4,5-d] pirimidinas) conserva generalmente las actividades biológicas, aunque curiosamente los productos naturales con

² Las estructuras de los compuestos de las figuras 1 y 2 se tomaron de: *The Merck Index*, 11 ed, Marck & Co, Inc, Rahway, N.J., USA, **1989**.

el anillo de bencimidazol son escasos. En la figura 2 se presentan algunos ejemplos de los sistemas bicíclicos antes mencionados.

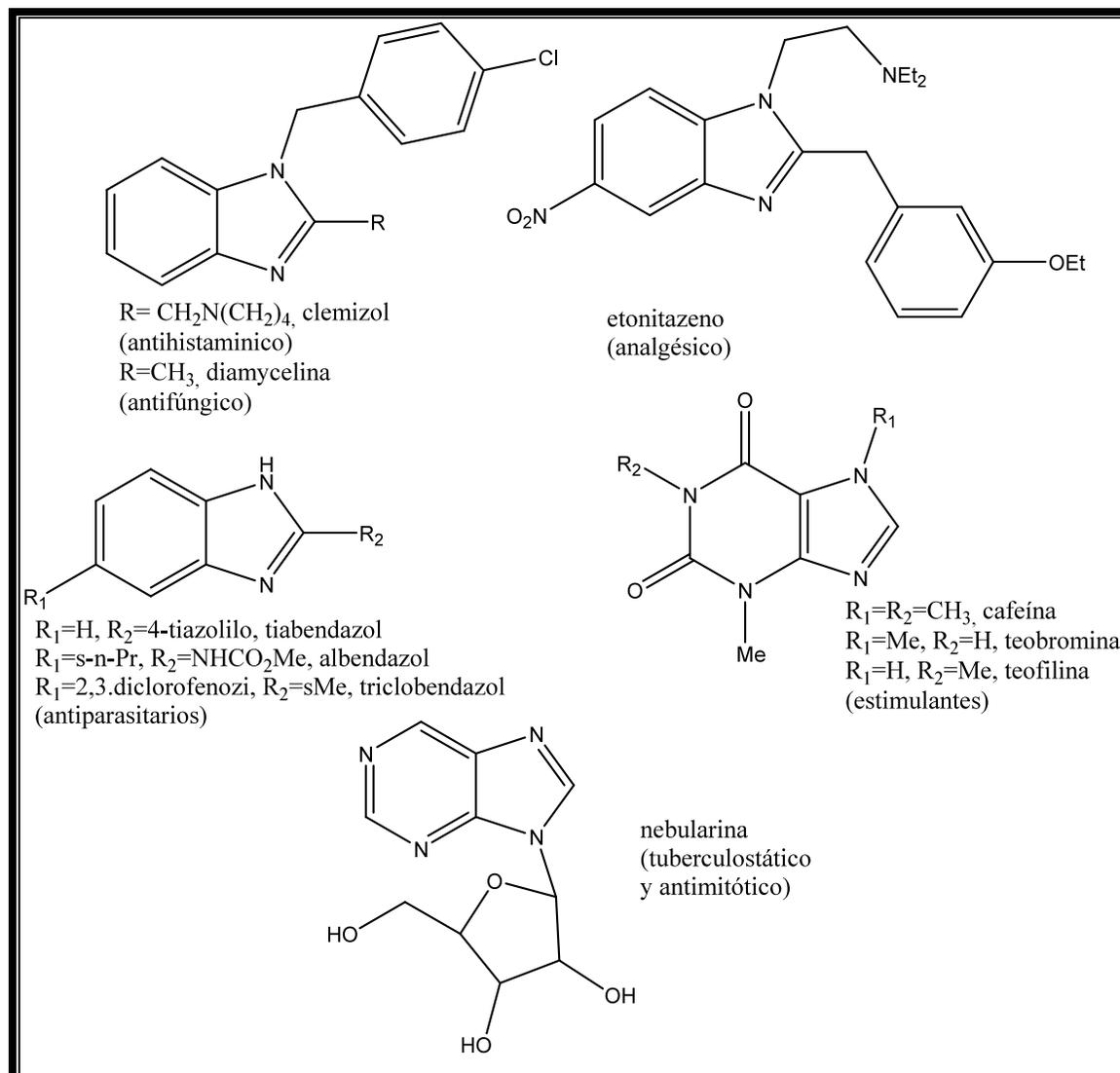


Figura 2. Bencimidazoles e imidazo [4,5-d] pirimidinas con actividad biológica.

Este amplio espectro de actividades farmacológicas presentado por los bencimidazoles hace importante la investigación en este campo y continuamente se informan las síntesis y actividades biológicas de nuevas estructuras imidazólicas. En 1994, investigadores franceses

propusieron que el bencimidazol **1** sintetizado por ellos se podría considerar como un aza análogo (isóptero) de la melatonina **2**, importante neurohormona mediadora de la fotoperiodicidad y por lo tanto con importantes implicaciones en diferentes desórdenes del sueño (figura 3)³.

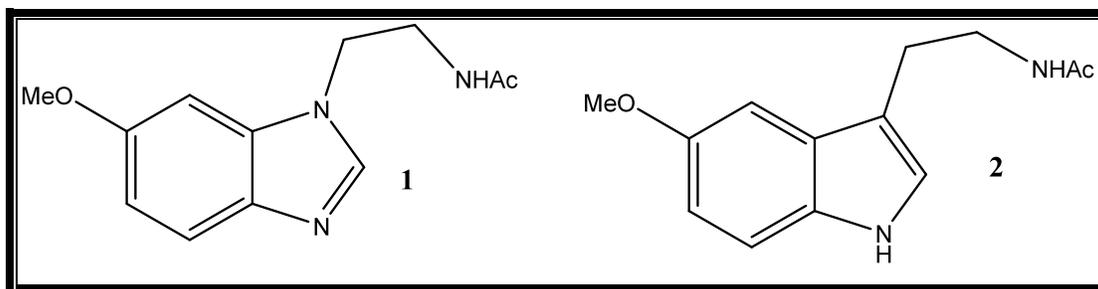


Figura 3. El bencimidazol **1**, azaanálogo (isóptero) de la melatonina **2**

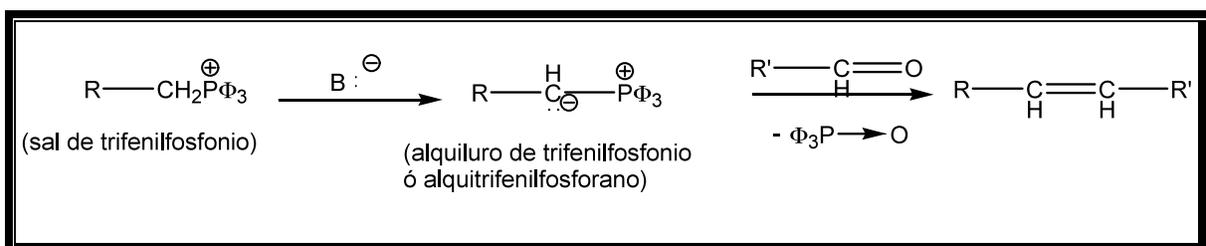
Aunque estudios de la actividad biológica de **1** (y otros análogos) mostró que este bencimidazol solo era un agonista completo para la melatonina (a pesar de su mala afinidad para los receptores de esta hormona)⁴, su estructura nos llamó la atención y diseñamos una ruta sintética hipotética para ella basadas en la reacción de bisdesoxigenación de nitrocompuestos aromáticos. El propósito de esta tesis consistió en explorar la reacción clave de bisdesoxigenación con diferentes sustratos modelo, haciendo la aclaración que dadas las limitaciones propias de una tesis de licenciatura, este estudio no pretendía ir más allá de estas desoxigenaciones.

³ Depreux, P. ; Fourmantraux, E.; Lesieur, D.; Renard, P. ; *Synth. Commun*, **1994**, 24(15), 2123-2132

⁴ Depreux, P.; Lesieur, D.; Manssur, H.A.; Morgan, P. ; Howel, H.E. ; Renard, P. ; Caignard, D.A. ; Pfeiffer, B. ; Dealagrnce, P. ; Guardiola, B. ; Yous, S. ; Demarque, A. ; Adam, G. ; Andrieux, J.J. ; *J. Med. Chem*, **1994**, 37, 3231-3239

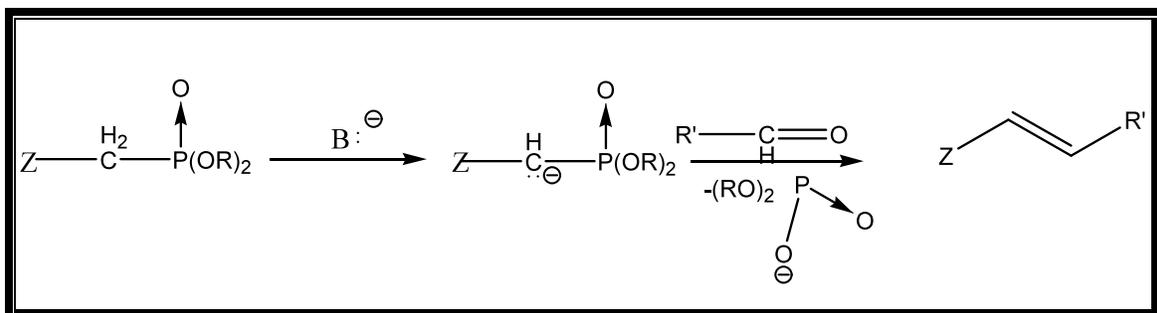
ANTECEDENTES

La reacción de Wittig es una reacción muy importante para obtener olefinas con la característica que la posición de la doble ligadura resultante se conoce sin ninguna ambigüedad¹. Aunque aparentemente simple, esta característica única no la presentan la mayoría de los métodos conocidos para preparar este grupo funcional (esquema 4).



Esquema 4. Reacción de Wittig

Una variante interesante de esta reacción es la modificación de Hörner-Emmons en la que se usa un fosfonato en lugar de un grupo trifenilfosfonio como activante para formar el carbanión (esquema 5)².



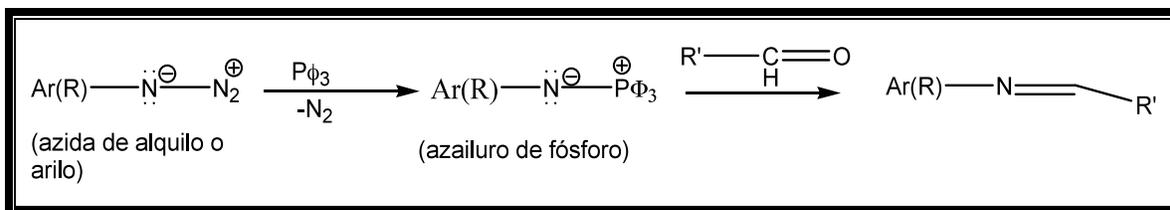
Esquema 5. Modificación de Hörner-Emmons a la reacción de Wittig.

¹ Mayanoff, B.E.; Reitz, A.B, *Chem Rev*, **1989**, 89, 863-927.

² Segueineau, P; Villieras, J, *Tetrahedron Lett*, **1988**, 29, 477-480.

Aunque con frecuencia se menciona que esta modificación tiene la ventaja sobre la reacción de Wittig original que el subproducto $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$, es soluble en agua y por lo tanto más fácil de eliminar, hay que hacer notar que la modificación de Hörner-Emmons solo es general para el caso de fosfonatos con grupos Z electroattractores ($\text{Z} = \text{CO}_2\text{R}$, RCO , CN) ya que en el caso de los fosfonatos simples ($\text{Z} = \text{H}$, R , Ar), la reacción usualmente se detiene en el paso de la adición del carbanión al componente carbonílico.

Dentro de las múltiples aplicaciones de la reacción de Wittig, la llamada reacción de aza-Wittig permite su uso en la química orgánica del nitrógeno (acíclica o cíclica) para formar uniones dobles $\text{C}=\text{N}^3$. En una reacción aza-Wittig el componente fosforado es ahora un azailuro de fósforo (estable y aislable), el cual generalmente se prepara por descomposición de una azida de alquilo o arilo con $\text{P}\Phi_3$ (esquema 6).



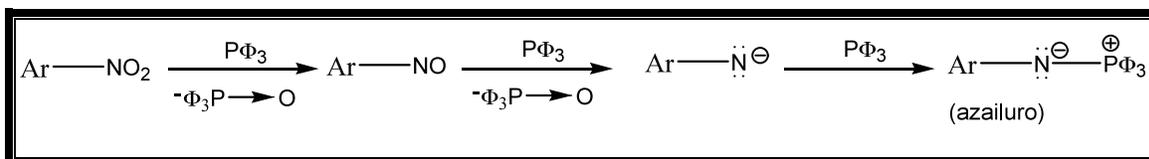
Esquema 6. Reacción de aza-Wittig.

Esta mayor estabilidad de los azailuros comparada con la de los iluros de carbono se manifiesta en una menor reactividad con los compuestos carbonílicos por lo que generalmente se le usa en reacciones de tipo intramolecular.

Aunque el método anterior para generar un arilazailuro de fósforo es muy eficiente, una alternativa que aparentemente no se ha

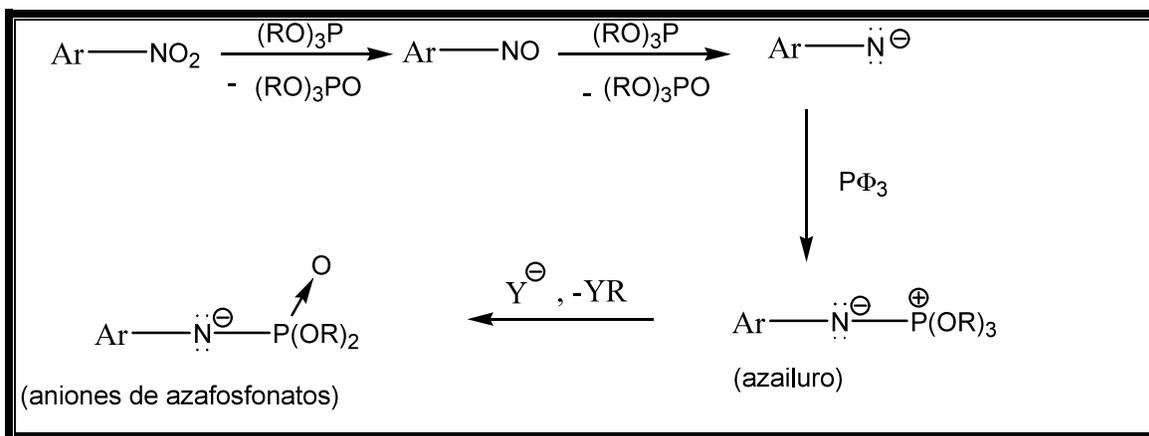
³ a) Aubert, T.; Tabyaou, B.; Farnier, M.; Guillard, R. *Synthesis*, 1988, 742. b) Tabyaoui, B.; Aubert, T.; Farnier, M.; Silbar, R. *Synt Commun.* **1988**, 18, 1745.

explorado, podría ser atrapando el aril nitreno obtenido durante la reacción de bisdesoxigenación de un nitrocompuesto aromático con Φ_3P . En efecto en presencia de 3 equivalentes de Φ_3P , uno podría asumir que un nitrocompuesto aromático se convertiría en un arilazailuro de fósforo según la siguiente secuencia de reacciones (esquema 7).



Esquema 7. Preparación hipotética de arilazailuros de fósforo.

En caso de usar fosfitos de trialquilo como agentes desoxigenantes en la reacción anterior, se podrían obtener azafosfonatos (monoamidas de fosfatos de dialquilo) aunque se necesitarían transformaciones adicionales al esquema anterior (esquema 8).



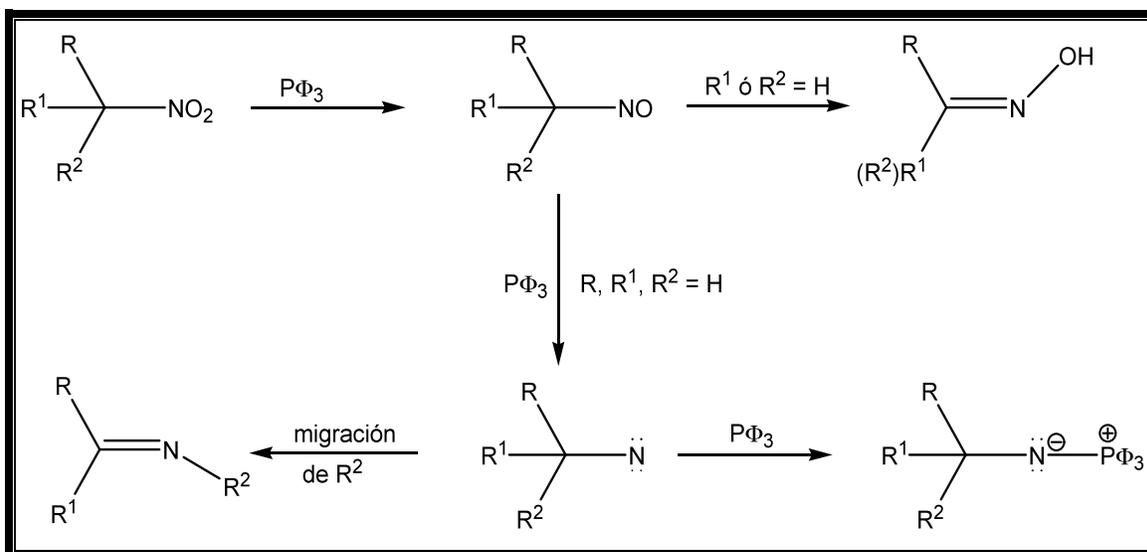
Esquema 8. Preparación hipotética de aniones de azafosfonatos.

Nótese que esta última transformación sería equivalente a una reacción de Arbuzov⁴; pero en la serie nitrogenada (aza-Arbuzov) por lo que en la práctica quizás se necesitaría utilizar como correactivo un haluro metálico ($Y^- = X^-$).

Las aza especies así generadas en los esquemas 7 y 8, serían equivalentes a los iluros de fósforo de una reacción de Wittig y a los aniones de fosfonato de la modificación de Hörner-Emmons respectivamente, por lo que su reacción con sustratos carbonílicos generaría la unión C=N típica de una reacción de aza-Wittig.

Continuando con el desarrollo de nuestra hipótesis, nuestra propuesta estaría limitada a la serie aromática pues en la serie alifática no se podrían usar nitrocompuestos primarios y secundarios debido a la isomerización de los nitroso derivados intermediarios a oximas. En el caso de los nitrocompuestos terciarios, en principio se podría usar el método, aunque habría que evaluar si los sustituyentes que forman el grupo teralquilo no se transponen en la etapa de formación del nitreno.

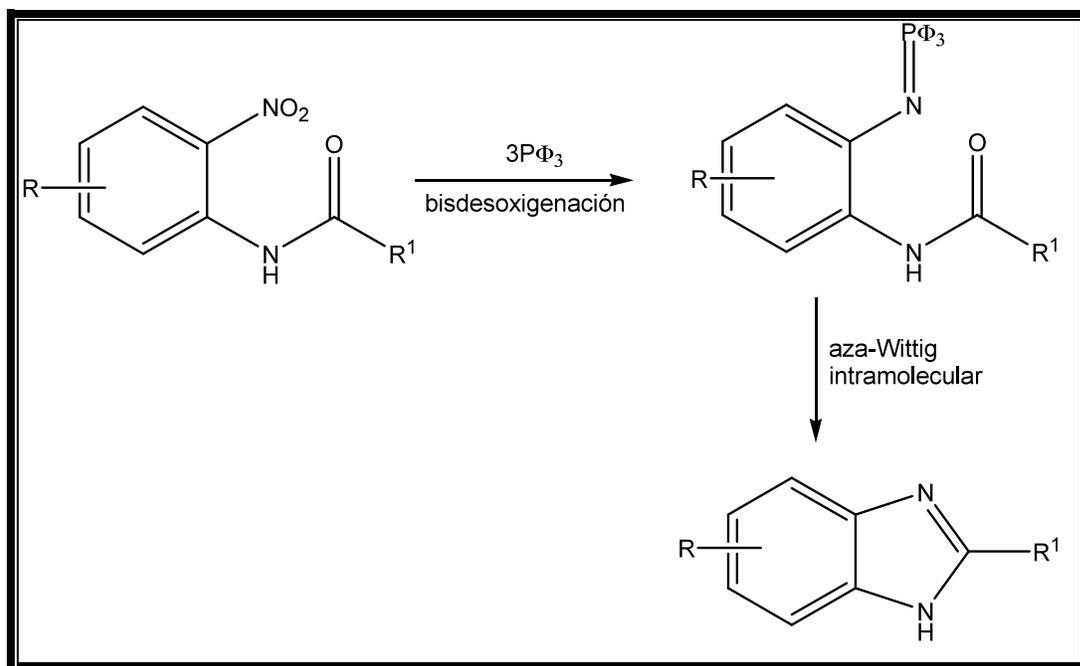
⁴ Arbuzov. *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 307-335.



Esquema 9. Aplicación de nuestra hipótesis en la serie alifática.

Puesto que es conocido que las azidas son compuestos inestables que se descomponen violentamente, la posibilidad de generar el arilazailuro de fósforo por un método alternativo nos pareció de interés ya que en nuestra propuesta se usarían nitro compuestos aromáticos como materias primas, que son mucho más estables (excepto los polinitrocompuestos).

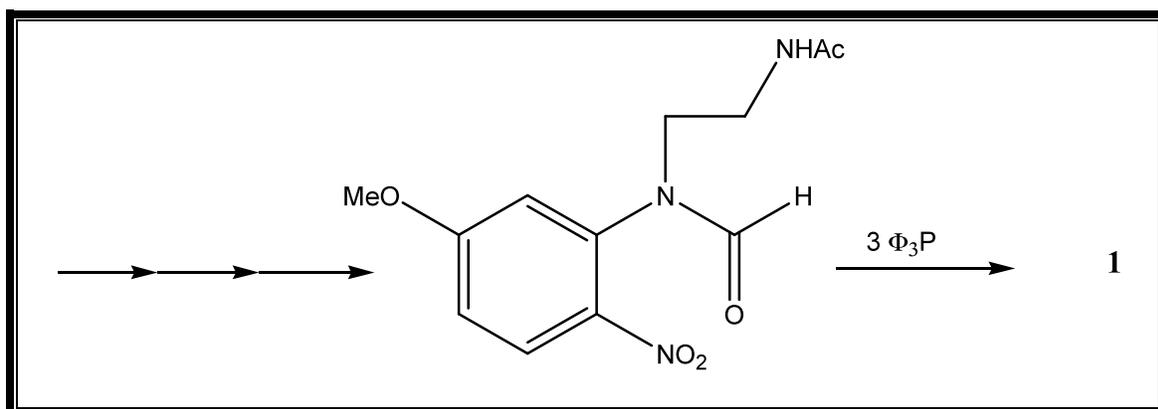
En resumen, basados en la discusión anterior consideramos que la combinación de una reacción de bisdesoxigenación del grupo NO₂ de una o-nitroanilida con una reacción de aza-Wittig intramolecular con el C=O de la amida se podría usar para preparar bencimidazoles como indica el esquema 10.



Esquema 10. Bisdesoxigenación y reacción de aza-Wittig intramolecular en tandem como método hipotético para sintetizar bencimidazoles.

Nótese, que si bien es ampliamente conocido que el grupo $C=O$ de amidas es poco electrofílico, se conocen un buen número de ejemplos satisfactorios de reacciones de aza-Wittig intramoleculares⁷ que ocurren con este grupo funcional.

La aplicación de este método al caso del bencimidazol **1**, azaanálogo de la melatonina y fuente de inspiración del método de síntesis hipotético de bencimidazoles antes descrito se muestra en el esquema 11.



Esquema 11. Síntesis hipotética del bencimidazol **1** basado en el método propuesto en esta tesis.

Para concluir esta sección, cabe hacer la aclaración que nuestras intenciones de explorar la hipótesis en la que se basa esta tesis no contemplaban ni remotamente la posibilidad de encontrar un método competitivo al de Phillips⁵ para sintetizar bencimidazoles. En nuestra opinión esto es prácticamente imposible, pero tampoco significa que no se deban intentar otras alternativas para alcanzar un mismo objetivo, especialmente si las materias primas de los métodos que se están comparando son diferentes.

⁵ Phillips, M.A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393.

OBJETIVOS

- Estudiar la bisdesoxigenación del grupo nitro de o-nitroanilidas utilizando los 3 agentes desoxigenantes de P(III) más comunes: los fosfitos de trimetilo y trietilo y la trifenilfosfina.
- Aislar y purificar los productos obtenidos con especial interés en los bencimidazoles usando las técnicas cromatográficas usuales (en columna y/ó placa fina) y de cristalización o destilación según el estado físico de los mismos.
- Caracterizar los productos obtenidos mediante las diferentes técnicas espectroscópicas como son la resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , el infrarrojo (IR), y la espectrometría de masas (EM) y de ahí establecer las estructuras de los mismos.
- En caso de tener éxito en la obtención de los bencimidazoles buscados estudiar la optimización de las reacciones variando los parámetros usuales de temperatura y tiempo de reacción y de ser posible el agente desoxigenante.
- Cuando lo amerite, proponer mecanismos de reacción para explicar los productos obtenidos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Preparación de las materias primas.

Las orto nitroanilidas que se eligieron como sustratos para probar nuestra hipótesis se muestran en la tabla 1. Los cuatro compuestos son conocidos y se prepararon en los rendimientos indicados por acilación de la 4-metoxi-2-nitroanilina **3** comercial siguiendo las indicaciones de la literatura^{10,11,12,13}.

¹⁰ Tanakam K.; Ino, M.; Murakami, Y. *Chem. Pharma. Bull.* **1981**, 29(7), 1876-1886.

¹¹ Shepherd, T.; Smith, D.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, 501-505.

¹² Reverdin, F. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1909**, 42, 1523-1530.

¹³ Velikorodov, A.V. *Russian J. Org. Chem.* **2000**, 36(2), 233-239.

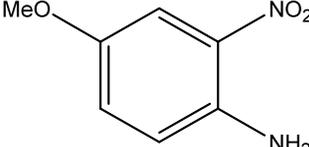
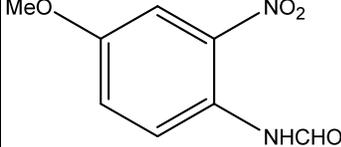
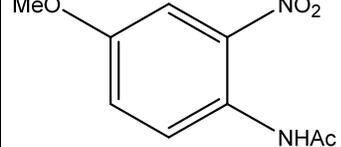
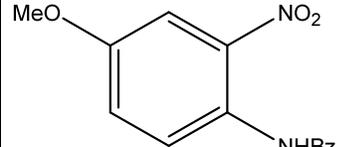
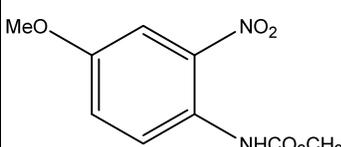
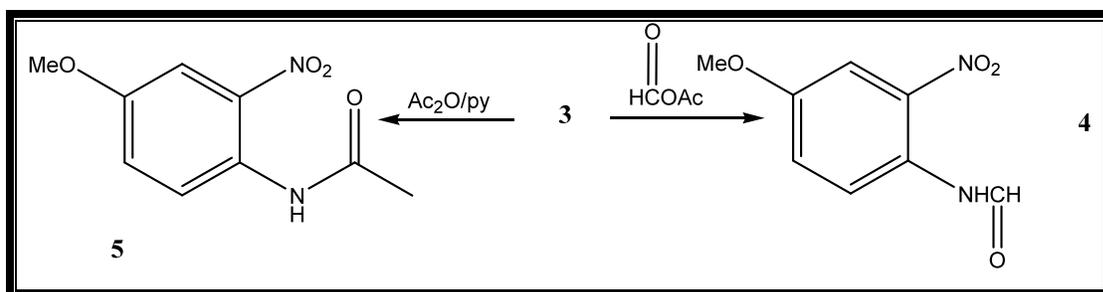
| Materia prima | Reactivos | Producto | Rendimiento |
|---|---|--|-------------|
|  <p style="text-align: center;">(3)</p> | Anhídrido acétilfórmico Ácido fórmico (1.5 eq) |  <p style="text-align: center;">(4)</p> | 95% |
| | Anhídrido acético (2 eq) Piridina (8 eq) |  <p style="text-align: center;">(5)</p> | 72% |
| | Piridina (2 eq) Cloruro de benzoílo (1.3 eq) |  <p style="text-align: center;">(6)</p> | 73% |
| | Piridina (2 eq) Cloroformiato de metilo (1.6 eq) |  <p style="text-align: center;">(7)</p> | 95% |

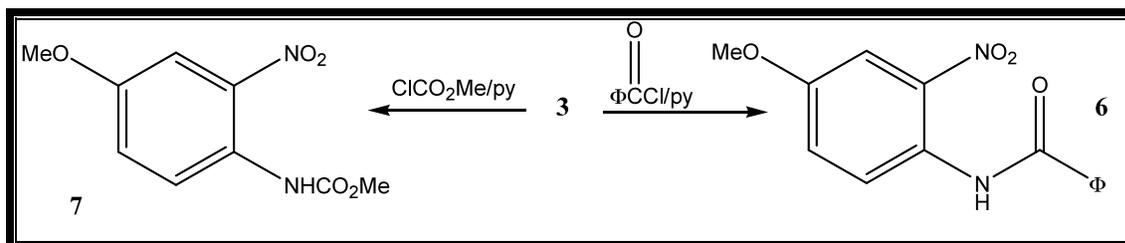
Tabla 1. Reacciones de alquilación.

Para las dos primeras orto nitroanilidas se utilizaron anhídridos de ácido como agentes acilantes (anhídrido acetilfórmico neto preparado in situ y anhídrido acético/piridina, respectivamente, esquema 12) y para

los dos últimos se usaron cloruros de acilo (cloruro de benzoílo/piridina y cloroformiato de metilo/piridina, respectivamente, esquema 13).



Esquema 12. Preparación de **4** y **5** por acilación de **3** con anhídridos de ácido.



Esquema 13. Preparación de **6** y **7** por acilación de **3** con cloruros de acilo.

En todos los casos la identidad de los sustratos preparados se hizo por comparación de los p.f. y los datos espectroscópicos informados en la literatura (ver parte experimental).

La elección de las orto nitroanilidas anteriores se hizo basándose en las características estéricas y electrónicas esperadas para el carbonilo de cada una de ellas. Así, de los tres amidas, el formil derivado **4** se esperaba que tuviera el grupo carbonilo más reactivo por ser el menos impedido, mientras que la benzanilida **6** sería el sustrato con el carbonilo menos reactivo por razones estéricas y electrónicas (donación electrónica π por resonancia del fenilo hacia el carbonilo). El carbonilo de

la acetanilida **5** ocuparía entonces un lugar intermedio de reactividad entre estos extremos.

Por otro lado, el carbonilo del carbamato **7** debe ser el menos reactivo de los cuatro sustratos pues posee dos grupos donadores de electrones (el MeO y el Ar-NH) unidos directamente a él.

Con las características anteriores esperadas para los carbonilos de los sustratos tendríamos entonces cubierto un rango amplio de reactividades para probar las reacciones que deseábamos estudiar.

Aunque de marginal interés para los propósitos de esta tesis, resulta interesante hacer notar una característica general de los desplazamientos químicos de los hidrógenos aromáticos de las amidas **4-7** en sus espectros de RMN-¹H. Es ampliamente conocido que el grupo NO₂ es uno de los grupos electroattractores más poderosos que se conocen y en RMN-¹H este efecto se manifiesta por el corrimiento a campos bajos de los desplazamientos químicos de los Hs orto a él. Sin embargo, en las amidas **4-7** se presenta la situación anormal que H-6 (el H orto al grupo anilido) se encuentra a campo más bajo que H-3 (el H orto al grupo nitro). Nótese que no puede haber error en las asignaciones de los tres hidrógenos aromáticos por la multiplicidad típica que muestran cada uno de ellos (tabla 2).

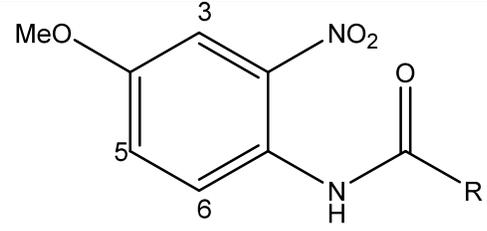
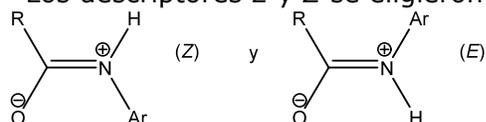
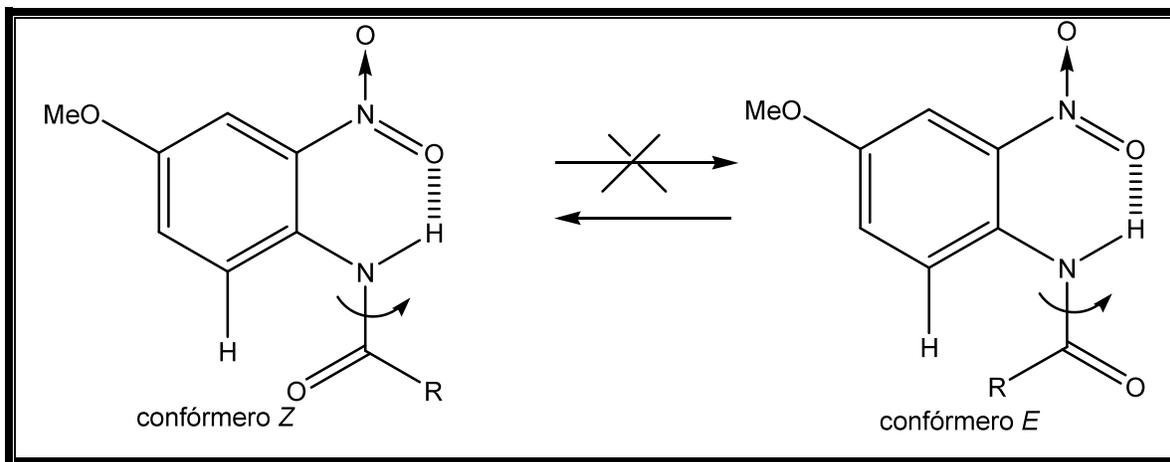
|  | | | |
|--|------------------|--------------------|------------------|
| R | δ H-3 (d) | δ H-5 (d,d) | δ H-6 (d) |
| H | 7.7 | 7.2 | 8.7 |
| CH ₃ | 7.6 | 7.2 | 8.7 |
| C ₆ H ₅ | 7.7 | 7.9 | 8.9 |
| OCH ₃ | 7.6 | 7.2 | 8.4 |

Tabla 2. Desplazamientos químicos de los hidrógenos aromáticos de las amidas **4-7** en ppm referidas a TMS.

Si bien el efecto electrodonador del grupo OCH₃ sin lugar a dudas debe contribuir a contrarrestar el efecto electroatractor del grupo NO₂ sobre H-3, consideramos que es insuficiente para explicar los valores observados de la tabla 2. Por lo tanto, sugerimos que las anilidas **4-7** presentan una conformación rígida preferida incluso en solución, debido al puente de hidrógeno que forman el NH con uno de los oxígenos del grupo NO₂. A este respecto se debe hacer notar que la conformación alternativa *E** no debe contribuir apreciablemente en el equilibrio debido a la repulsión estérica que debe existir entre R y H-6 (esquema 14).

* Los descriptores *E* y *Z* se eligieron pensando en el tautómero olefínico de la amida:





Esquema 14. Confórmeros extremos posibles de las orto nitro anilidas **4-7**.

Desoxigenaciones con $P(OMe)_3$

Una vez que se prepararon las materias primas, el primer experimento de bisdesoxigenación que se realizó fue entre la formanilida **4** y el $P(OMe)_3$ el cual por ser líquido, además de ser empleado como reactivo desoxigenante sirvió como disolvente. Por lo tanto estas reacciones con $P(OMe)_3$ (y también con $P(OEt)_3$) se llevaron a cabo en presencia de un gran exceso de equivalentes de agente desoxigenante. El progreso de la reacción se fue siguiendo por cpf y después de 44 h. la materia prima se había consumido por completo. Desafortunadamente las placas de seguimiento de la reacción mostraron que la mezcla final era muy compleja no observándose el predominio importante de algún producto. Aún así, el residuo obtenido después de remover el exceso de $P(OMe)_3$ a presión reducida, se aplicó a una columna cromatográfica para su separación, obteniéndose en las fracciones más polares un sólido de color beige, pf. 255-256° C, en un 10% de rendimiento al cual

llamaremos **A**. Las otras fracciones obtenidas de la cromatografía no se analizaron por contener mezclas complejas de productos.

El compuesto **A** muestra en su espectro de IR bandas de C=O (1695 cm^{-1}) y de NH (3288 cm^{-1}). Como su masa molecular (M) es par (164, determinado por EM) esto significa que se conservaron los dos átomos de N presentes en la materia prima, ya que si se hubiera perdido alguno de ellos, la M hubiera sido impar. Por otro lado, su M (164) es 32 unidades de masa más pequeño que la materia prima (M = 196), diferencia que corresponde a los dos átomos de oxígeno que se esperaba que se perdieran durante la bisdesoxigenación. Por lo tanto, **A** es un isómero del nitreno intermediario **8**.

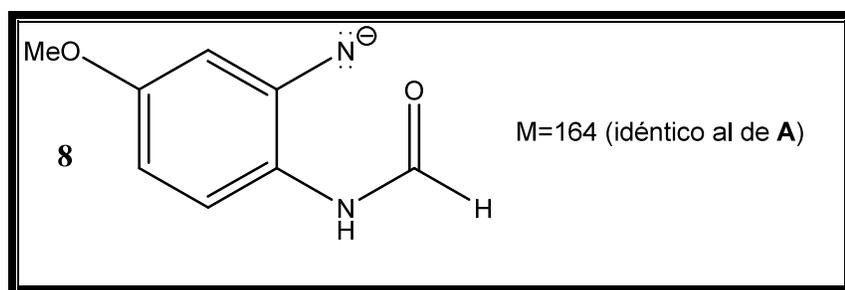


Figura 4. Estructura del nitreno proveniente de **4**.

Para terminar de elucidar la estructura de **A** nos basamos en su espectro de RMN-¹H que muestra dos señales a campo bajo centradas en 10.4 y 10.3 (1H para cada una) que intercambian con D₂O. **A** posee entonces dos grupos NH lo cual nos lleva inmediatamente a proponer la estructura de 5-metoxi-benzimidazol-2-ona **9** (figura 5).

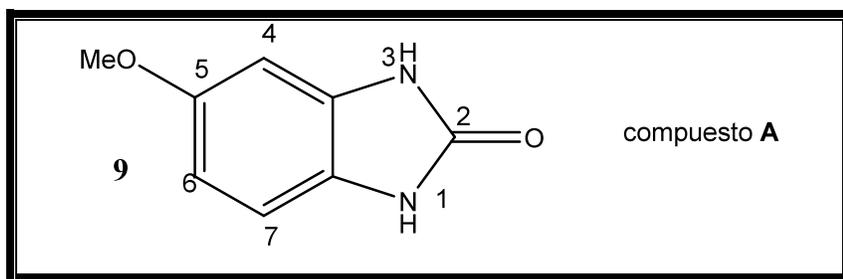


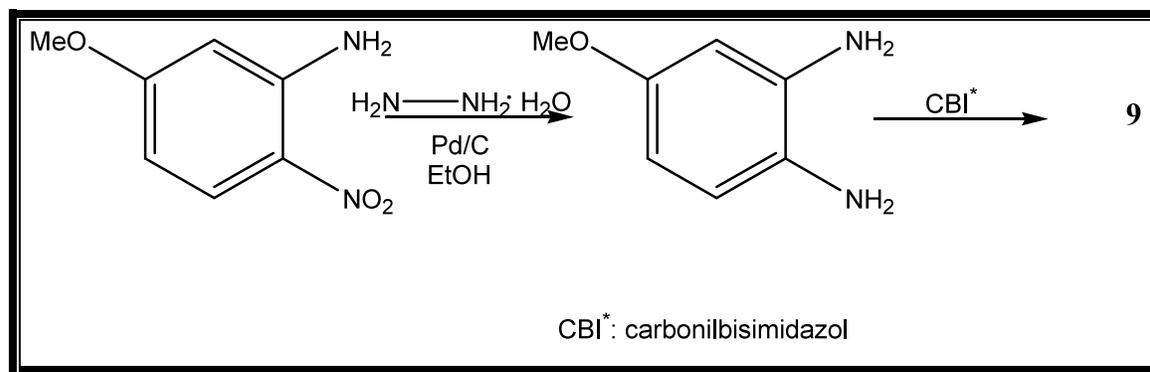
Figura 5. Estructura de **A** (5-metoxi-benzimidazol-2-ona)

Los demás datos espectroscópicos ayudan a confirmar la estructura propuesta pues en su espectro de RMN-¹H se observa la señal sencilla del metoxilo en 3.7 y las esperadas para los 3 hidrógenos aromáticos con un patrón de sustitución en relación 1, 2, 4: doblete en δ 6.8 ($J_o = 8.7$ Hz) para H-7, doblete en δ 6.6 ($J_m = 2.4$ Hz) para H-4 y un doble de dobles en δ 6.5 ($J_o = 8.7$ Hz y $J_m = 2.4$ Hz) para H-6.

Por su parte, en el espectro de RMN-¹³C se observa la señal del carbonilo en δ 156, los 6 carbonos aromáticos en δ 154, 130, 123, 108, 105 y 95 y la del OCH₃ en δ 55.

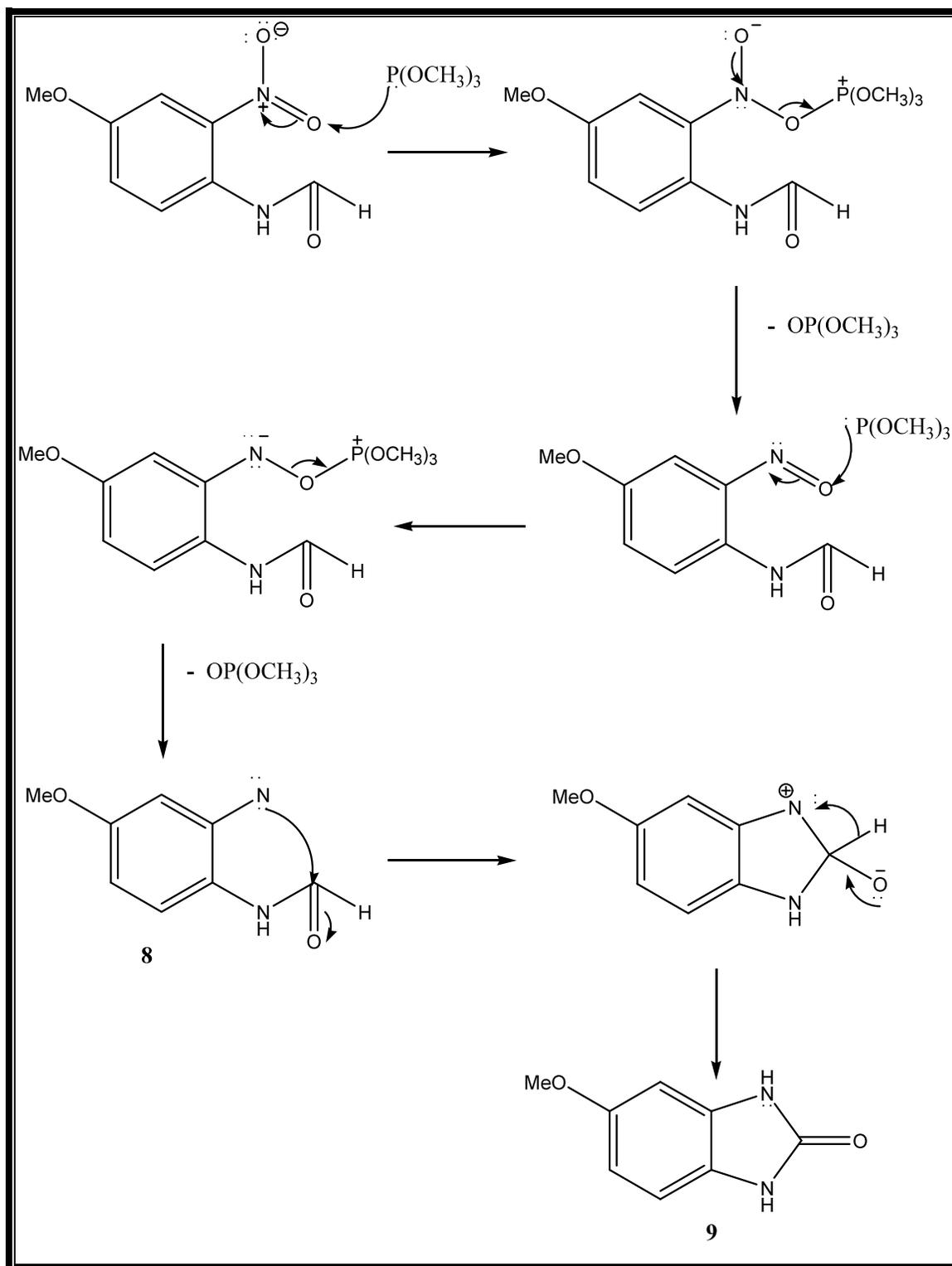
Como la 5-metoxi-benzimidazol-2-ona **9**, resultó ser un compuesto conocido, para confirmar nuestra propuesta se preparó una muestra auténtica de ella por la ruta indicada en el esquema 15¹⁴.

¹⁴ a) Wright, W.B; *J. Heteroc. Chem.* 1965, 2, 41-43 b) Clarck, R.L.; Arsenio, A.P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1657-1662.



Esquema 15. Preparación de una muestra auténtica de **9**.

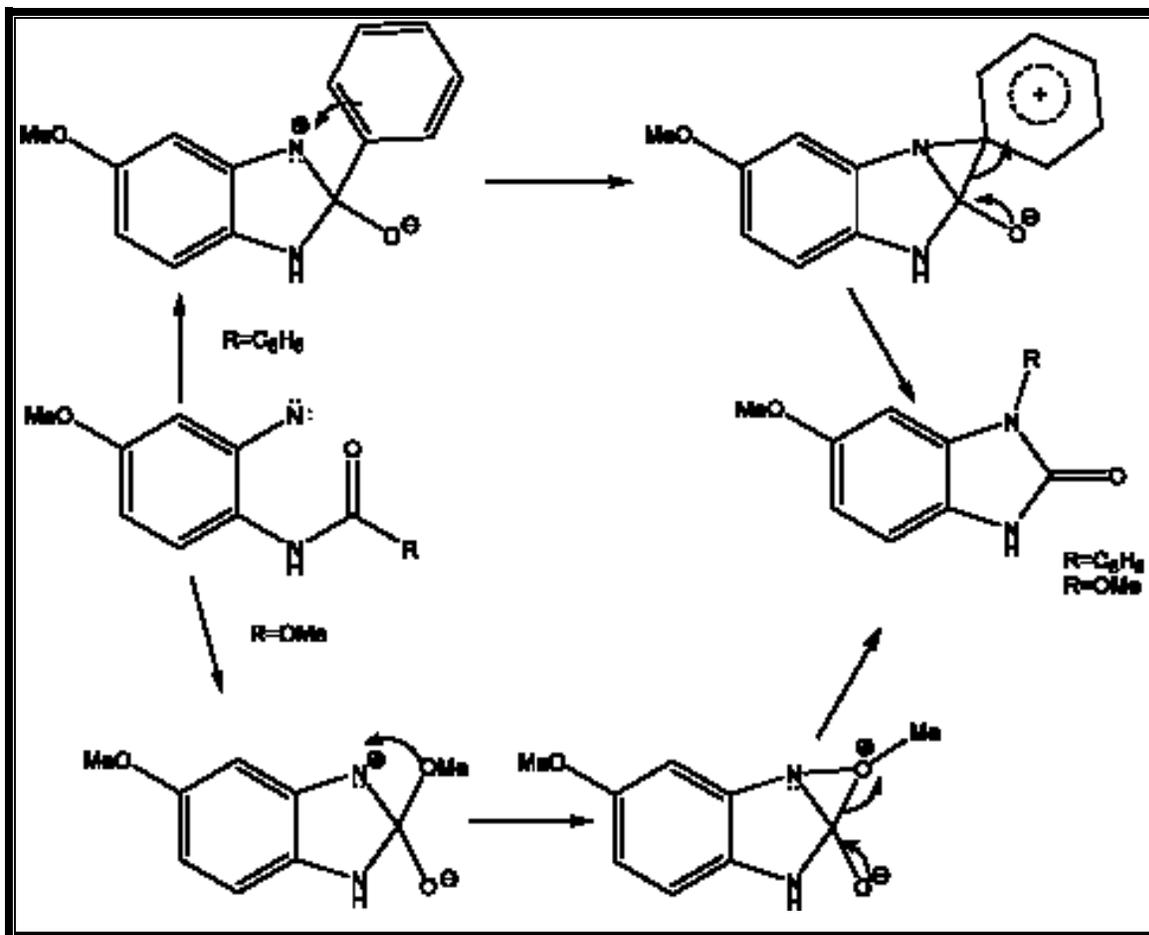
Para explicar la formación de **9** en las condiciones de desoxigenación con el $P(OMe)_3$ proponemos que primero se forma el nitreno **8** por el mecanismo de desoxigenación convencional, el cual ataca intramolecularmente al carbonilo de la formamida y mediante una migración 1,2 de hidruro se llega a **9** (esquema 16).



Esquema 16. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de **9**.

La reacción de desoxigenación de la formanilida **4** con $\text{P}(\text{OMe})_3$ se repitió una vez más pero tratando de seguir el progreso de la transformación por cpf no hasta desaparición de materia prima, sino a máxima conversión de **9** pero sin éxito. Como la mezcla de reacción es muy complicada, no permite el seguimiento apropiado de la conversión.

A pesar del rendimiento obtenido de **9** se considero probar también la reacción de desoxigenación con $\text{P}(\text{OMe})_3$ sobre los otros sustratos para explorar la posible generalidad de la formación de bencimidazol-2-onas. En realidad nuestras expectativas de éxito no eran muy grandes ya que sumado al bajo rendimiento observado en la reacción con la formanilida **4**, que supuestamente contenía el carbonilo más reactivo, había que considerar también la capacidad migrante de los grupos involucrados en las hipótéticas migraciones con los sustratos **5-7**. De hecho, nos pareció a priori que el grupo CH_3 en **5** debería ser el peor grupo migrante de los tres, ya que el C_6H_5 y el OCH_3 podrían ser mejores debido a la relativa estabilidad de los intermediarios fenonio y oxonio de los dos últimos (esquema 17).



Esquema 17. Facilidad hipotética en las migraciones 1,2 de los grupos fenilo y metoxilo.

La reacción de la acetanilida **5** con $P(OMe)_3$ se hizo igual que para el caso de la formanilida **4** y después de 28 horas de reflujo y separación cromatográfica se obtuvo un sólido cristalino incoloro pf. 162-165 °C también en bajo rendimiento (15%).

Este compuesto, al que llamaremos **B**, presenta en el IR bandas en 3327 y 1695 cm^{-1} asignados a la presencia de grupos NH y C=O respectivamente. Aunque estos datos coinciden con los presentados por la benimidazol-2-ona **9** antes obtenida, la masa molecular de **B** resultó ser mayor ($M = 288$) y no menor al de la materia prima (M de **5** = 210).

Por lo tanto, **B** no es una bencimidazol-2-ona análoga a **9**, aunque conserva los dos átomos de nitrógeno de la estructura original por el valor par de su masa molecular. Además, la ausencia de bandas de absorción intensas en las regiones de ≈ 1550 y ≈ 1370 cm^{-1} típicas del grupo NO_2 , nos permiten asumir que sí ocurrió la reacción de bisdesoxigenación esperada.

El espectro de RMN- ^1H de **B** presenta un singulete en δ 2.2 que integra para 3H que junto con la señal en δ 8.6 (1H) que intercambia con D_2O , nos indica que el grupo acetamido original todavía se encuentra presente. Además en la región de $\approx \delta$ 3.8 se observan tres señales sencillas que integran para 9H, una de las cuales debe corresponder al grupo OCH_3 aromático que se tiene desde la materia prima y los otros dos debieron ser añadidos por el $\text{P}(\text{OMe})_3$ ya que es la única fuente de metoxilos en el medio de reacción. Por su parte, el anillo aromático tampoco ha sufrido ningún cambio pues se sigue observando el patrón de fenilo 1,2,4 trisustituido con señales dobles en δ 7.5 ($J = 3$ Hz, H-6) y 7.1 ($J = 8$ Hz, H-3) y un doblete de dobletes ($J_o = 8$ Hz y $J_m = 3$ Hz, H-4). Finalmente se observa una señal sencilla en δ 5.9 que intercambia con D_2O y que lo hemos asignado a un grupo NH pues no hay que olvidar que la molécula contiene dos átomos de Nitrógeno.

Haciendo un resumen del análisis anterior se pudieron identificar por RMN- ^1H tres grupos OCH_3 ($M = 93$), un grupo NHCOCH_3 ($M = 58$), un grupo NH ($M = 15$) y un grupo C_6H_3 ($M = 75$). La suma de estos fragmentos nos da una masa de 241 que si la restamos de la masa molecular de **B** ($M = 288$) nos deja 47 unidades de masa que en ese momento no se había identificado

Para identificar el fragmento faltante seguimos el siguiente razonamiento. Como se mencionó arriba, la fuente de dos de los metoxilos debe haber sido el $\text{P}(\text{OMe})_3$ y como esta molécula contiene fósforo ($M = 31$) podemos suponer que este elemento también se incorporó en **B**. Por lo tanto el grupo que nos faltaba identificar es el fosforilo (PO , $M = 47$).

Colocando las diferentes piezas identificadas en el lugar que corresponde de acuerdo a la estructura de la materia prima y el tipo de reacción que se llevó a cabo sobre ella, nos permite proponer la estructura de fosforamidato **10** para **B** (figura 6).

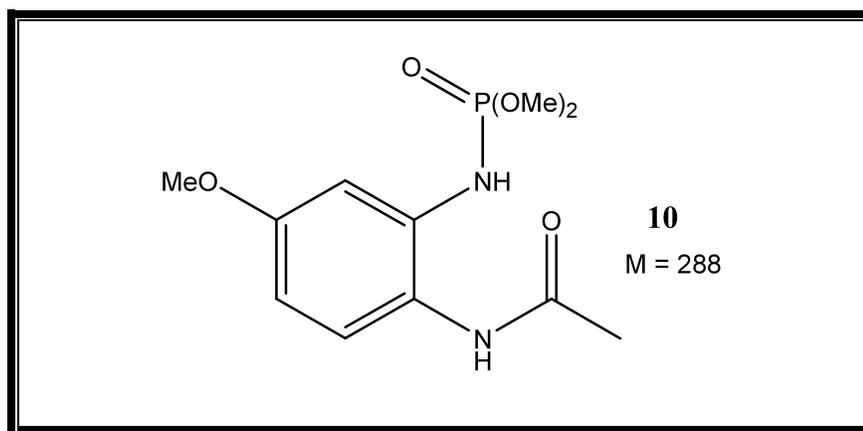
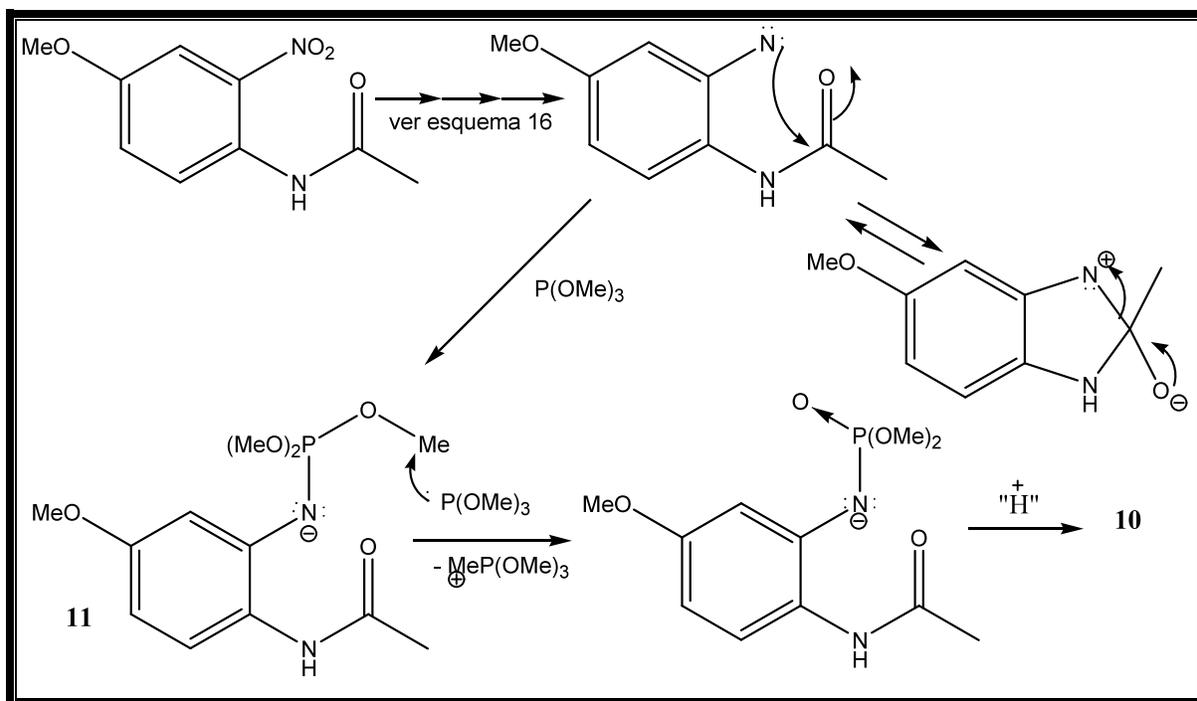


Figura 6. Estructura de **B**.

La estructura anterior se ve apoyada por los datos de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ que muestran 10 señales con los desplazamientos químicos esperados para dicha estructura (ver parte experimental). Hay que hacer notar que **10** posee 11 átomos de carbono pero su espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ solo muestra 10 señales debido a la equivalencia de los dos metoxilos sobre el fósforo. Esta equivalencia de dichos metoxilos nos permite también

asignar las dos señales para ellos en RMN-¹H como un doblete ($^2J_{\text{PH}} = 10.8 \text{ Hz}$) por acoplamiento con el fósforo y no a dos singuletes.

Para explicar la formación de **10** resulta evidente que se debe haber generado a partir del aducto nitreno-fosfito de trimetilo **11**. En nuestra opinión, una vez que se obtiene el nitreno ataca reversiblemente al grupo carbonilo de la amida, pero debido a la dificultad para que migre el CH₃ (pág. 25) empieza a considerar alternativas de reacción una de las cuales es su acoplamiento con el P(OMe)₃ para dar el azailuro **11**. Aparentemente este es incapaz de dar la reacción de aza-Wittig intramolecular que conduciría al bencimidazol y puede ser atacado por algún nucleófilo presente en el medio de reacción para ser monodemetilado generando el anión N-fosforamidato que sería protonado para dar **10**. El mecanismo de reacción se muestra en el esquema 18 donde nosotros elegimos al P(OMe)₃ como nucleófilo por encontrarse en exceso y la fuente protónica no especificada podría ser humedad o el grupo NH ya sea de la materia prima o bien de algún producto que conservara dicha funcionalidad.



Esquema 18. Mecanismo de reacción propuesto para explicar la formación de **10**.

Desafortunadamente, en caso de ser cierta nuestra propuesta mecanística los argumentos empleados apuntan en contra de nuestra hipótesis de la reacción de aza-Wittig intramolecular, ya sea por la baja reactividad del carbonilo de amida o por la rápida descomposición del azailuro al arilfosforamidato.

En el caso de la reacción del $\text{P}(\text{OMe})_3$ con la benzanilida **6** la reacción tardó 3 días y el producto obtenido fue un análogo de **10** pero metilado en el nitrógeno del fosforamidato (figura 7). Este compuesto **12** se obtuvo como un sólido con un tinte morado, p.f. $130\text{-}132^\circ\text{C}$ y 6% de rendimiento.

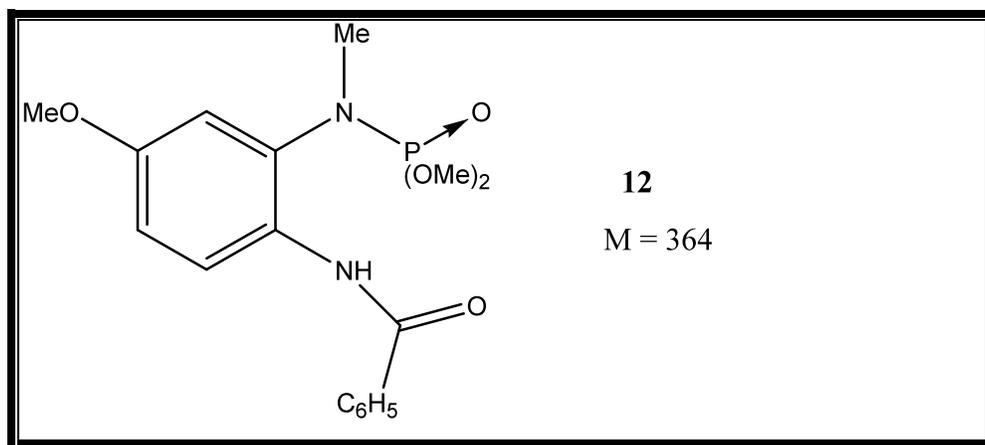


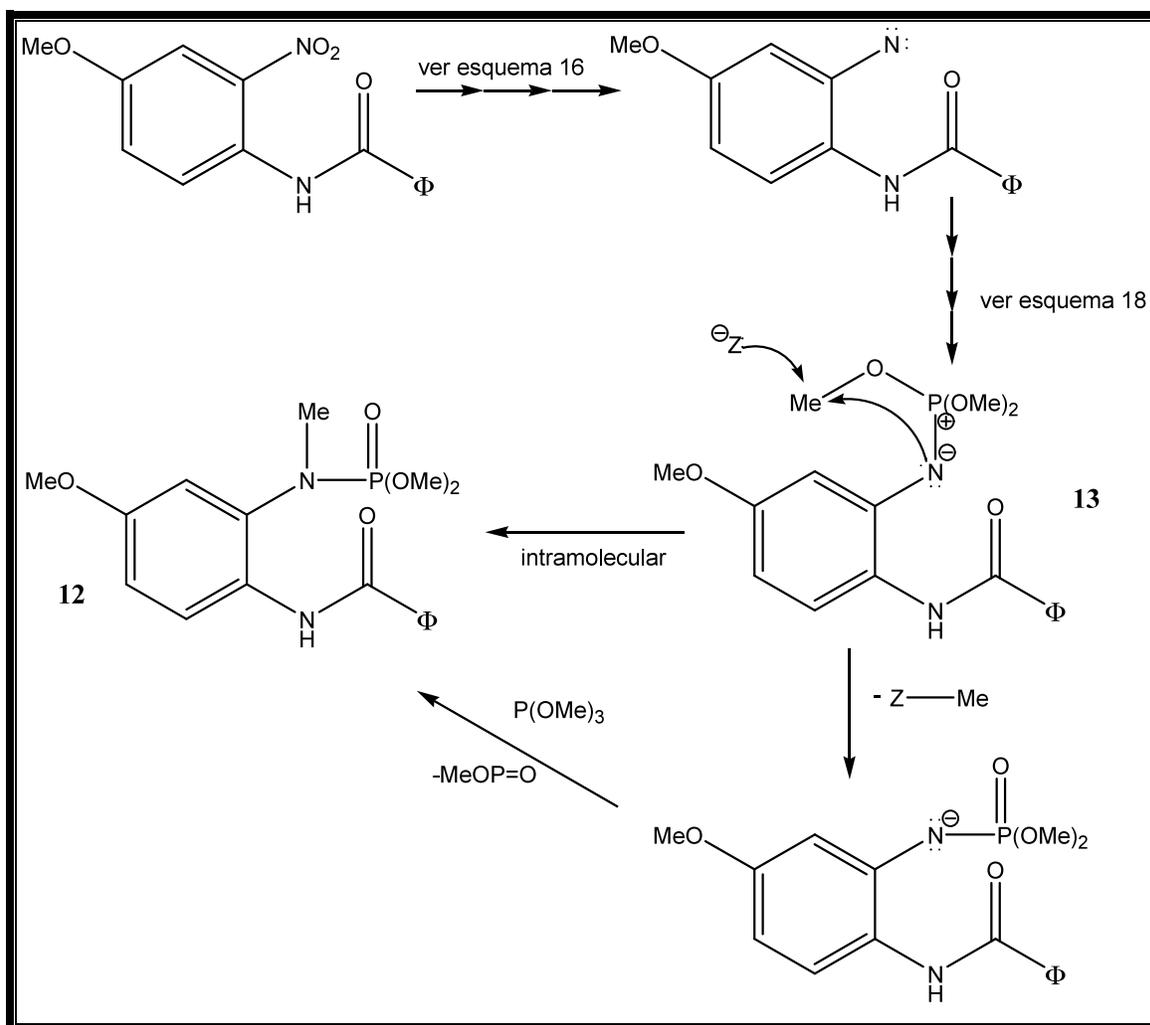
Figura 7. Producto obtenido de la reacción entre la benzanilida **6** y el $P(OMe)_3$.

Su espectro en el IR muestra bandas en 3215 (NH) y 1664 ($ArC=O$) cm^{-1} . En el espectro de $RMN-^1H$ se observa la señal del NH como un singulete ancho en δ 9.4 que intercambia con D_2O . Al igual que en el caso de **10**, se observan 3 señales para los OCH_3 aunque corresponden a un singulete y un doblete ($^3J_{HP} = 11.1$ Hz) y no a tres singuletes por las razones ya mencionadas (pág. 28). Por su parte el N-Me se muestra también como un doblete ($^3J_{HP} = 9.3$ Hz) por la misma razón que sucede con los OCH_3 . Finalmente, debido a la sobreposición de los Hs aromáticos de los anillos bencénicos, en este caso no fue posible hacer la asignación precisa de los mismos ya que no se realizaron los experimentos adecuados ya que ocn estos se podría haber hecho una adecuada asignación.

En lo que se refiere a su espectro de $RMN-^{13}C$ se observan 14 señales que están de acuerdo con la estructura propuesta, así como su íon molecular de 364 en su EM.

La formación de **12** se puede racionalizar como una simple N-metilación del azailuro **13** formado como intermediario. El agente

N-metilante sería el $P(OMe)_3^*$ aunque en el esquema 19 también se indica una posible N-metilación intramolecular como alternativa.



Esquema 19. Mecanismo de reacción propuesto para explicar la formación de **12**.

Para completar la serie de reacciones de bisdesoxigenación con $P(OMe)_3$, el carbamato **7** se sometió a las condiciones de reacción ya establecidas y después de 80h de reflujo se obtuvieron trazas (3%) de

* También se puede pensar en el $(MeO)_3PO$ (subproducto de la desoxigenaciones) como agente metilante.

una bencimidazol-2-ona N-metilada como un sólido blanco amarillento p.f. 194-196° C.

Este compuesto presenta en IR bandas en 3129 (NH) y 1690 (C=O) cm^{-1} . Su espectro de RMN- ^1H es muy parecido al de **9** con señales en δ 6.8 (d, $J = 8.4$), 6.7 (d, $J = 2.4$) y 6.6 (dd, $J_o = 8.4$ y $J_m = 2.4$) para los tres hidrógenos aromáticos. Por otro lado se observa una señal en δ 10.3 que intercambia con D_2O y un singulete en δ 3.4 que por su desplazamiento químico corresponde a un N-Me. Finalmente, el grupo MeO aparece como un singulete en δ 3.8.

Los datos anteriores coinciden con una estructura de bencimidazol-2-ona mono N-metilada y la propuesta se ve apoyada por su masa molecular ($M = 178$) calculada del EM, así como por sus datos de RMN- ^{13}C que muestra las 9 señales esperadas (ver parte experimental).

Puesto que existen dos posibles estructuras para una metoxi-bencimidazol-2-ona N-metilada, para elegir la correcta se hizo una búsqueda bibliográfica en la literatura química encontrándose que las dos posibles estructuras son conocidas¹⁵. Si bien los datos espectroscópicos no se informan en estas referencias, por su pf informado se llegó a la conclusión que el producto aislado por nosotros corresponde a la 1-metil-5-metoxibencimidazol-2-ona **14b** y no a su isómero 1-metil-6-metoxibencimidazol-2-ona **14a** (figura 8).

¹⁵a) Ricci, A.; Vivarelli, P.; *Gazz. Chim. Ital.* 1967, 97, 758-768. b) Palazzo, G.; Corsi, G.; Baiocchi, L.; Silvestrini, B.; *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 38-41

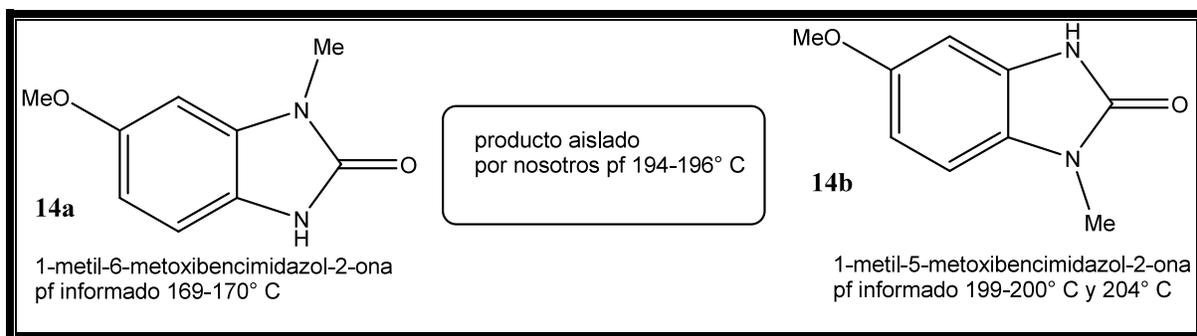
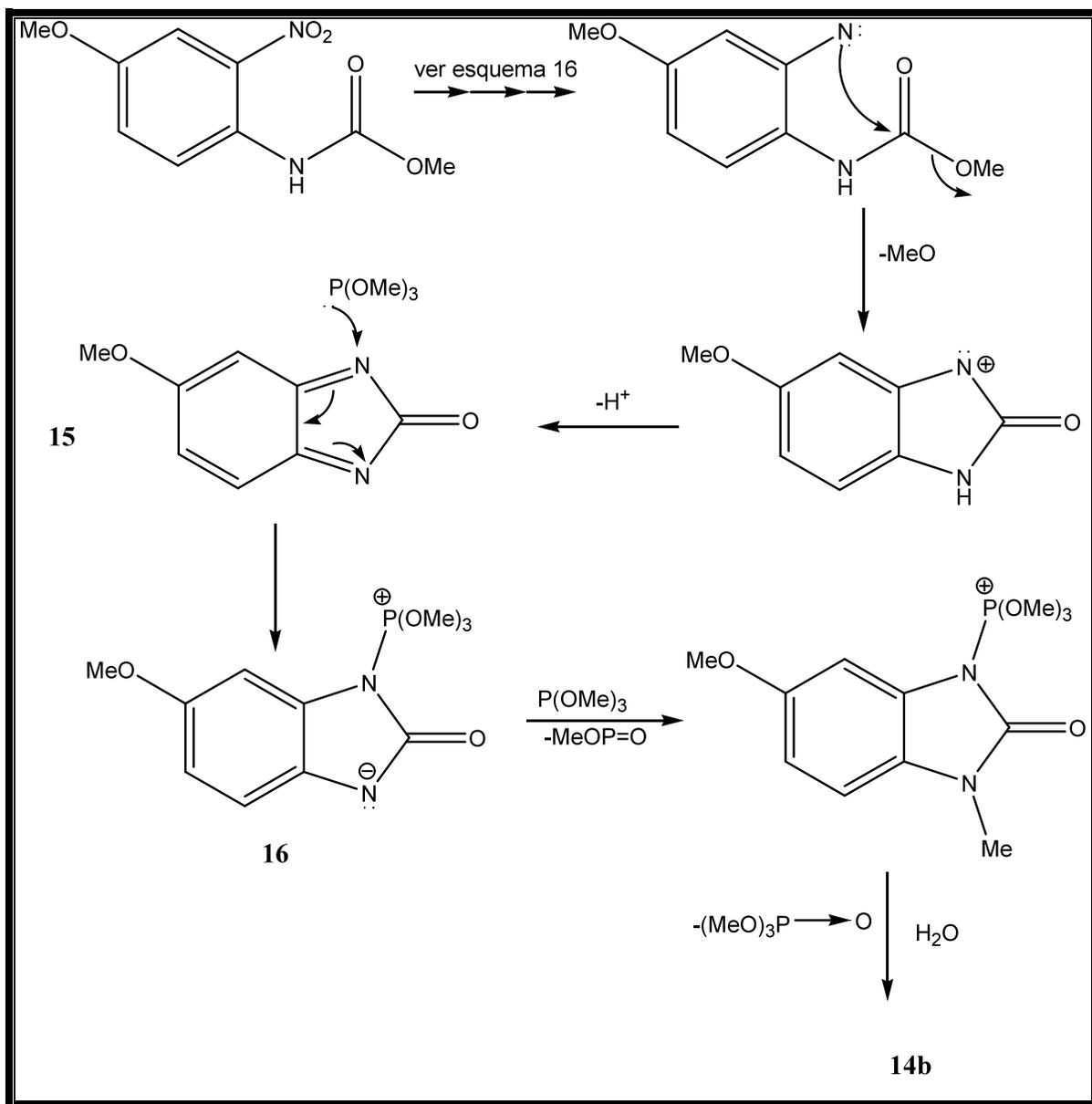


Figura 8. Establecimiento de la estructura de la N-metilbenzimidazol-2-ona aislada por nosotros, por comparación de los pf descritos en la literatura para los dos posibles isómeros.

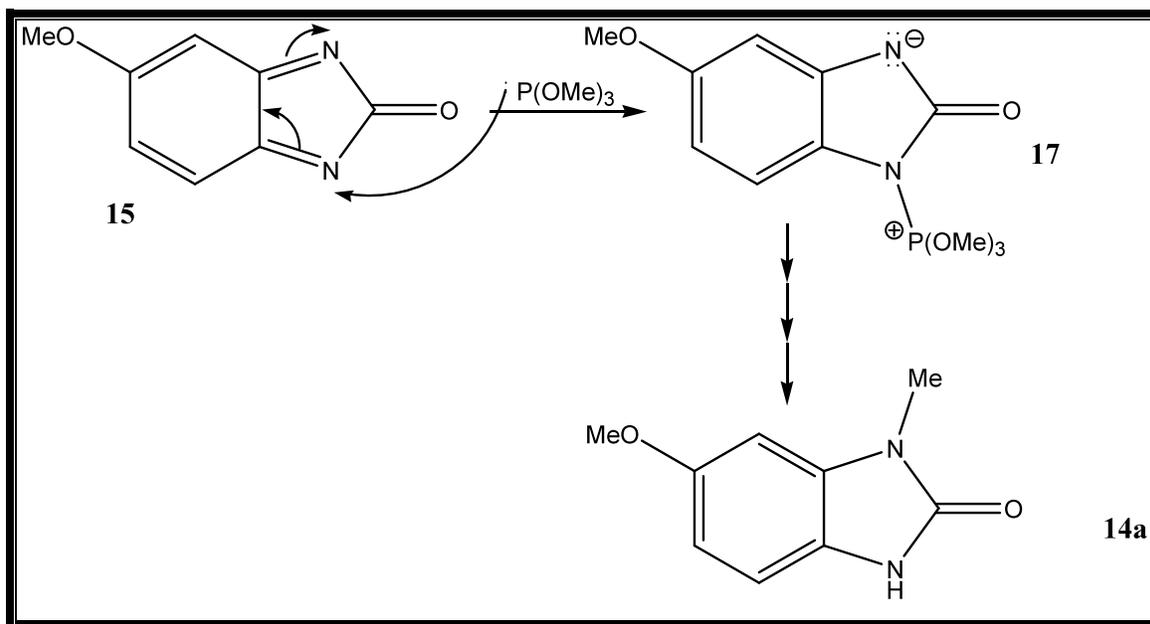
Es cierto que el pf del producto aislado por nosotros se encuentra un poco bajo de los valores descritos para la 1-metil-5-metoxibenzimidazol-2-ona **14b** pero definitivamente concuerda mejor que para el isómero 1-metil-6-metoxibenzimidazol-2-ona **14a**. A manera de justificación, las pequeñas cantidades de producto aislado por nosotros no nos permitieron cuando menos recrystalizar una vez más la muestra con lo que muy probablemente se hubiera incrementado el valor del pf que informamos aquí.

Nuestra propuesta mecanística para explicar la formación de **14b** se muestra en el esquema 20.



Esquema 20. Propuesta mecanística para explicar la formación de **14b**.

Este mecanismo necesita por supuesto algunas aclaraciones. En primer lugar puesto que la dehidrobencimidazol-2-ona **15** que se propone como intermediario no es simétrica, su reducción por el P(OMe)₃ puede dar también el aducto alternativo **17** que nos llevaría a la N-metilbencimidazol-2-ona isomérica **14a** (esquema 21).



Esquema 21. Formación alternativa de la N-metilbencimidazol-2-ona isomérica.

Por lo tanto, se esperaría que en la reacción anterior se obtuviera una mezcla de bencimidazol-2-ona monometiladas, algo que nosotros no observamos. Sin embargo, la mezcla de reacción es tan complicada que no se puede descartar que se haya formado y simplemente se haya perdido en alguna de las tantas fracciones de la cromatografía.

Por otro lado, la hidrólisis de las sales **16** y **17** debe ser un proceso muy favorecido, ya que dada la baja basicidad del nitrógeno al cual está unido el fósforo, debe ser fácilmente atacado por nucleófilos como el agua. De hecho, el grupo funcional presente en **16** y **17** es equivalente a una N-acilamida (imida) y es conocido que estas, cuando son acíclicas, se hidrolizan fácilmente¹⁶.

¹⁶ a) De Puy y Ponder, *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 4629. b) Hauser y Lednicer *J. Org. Chem.* 1959, 24, 46. c) Reeves, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3332.

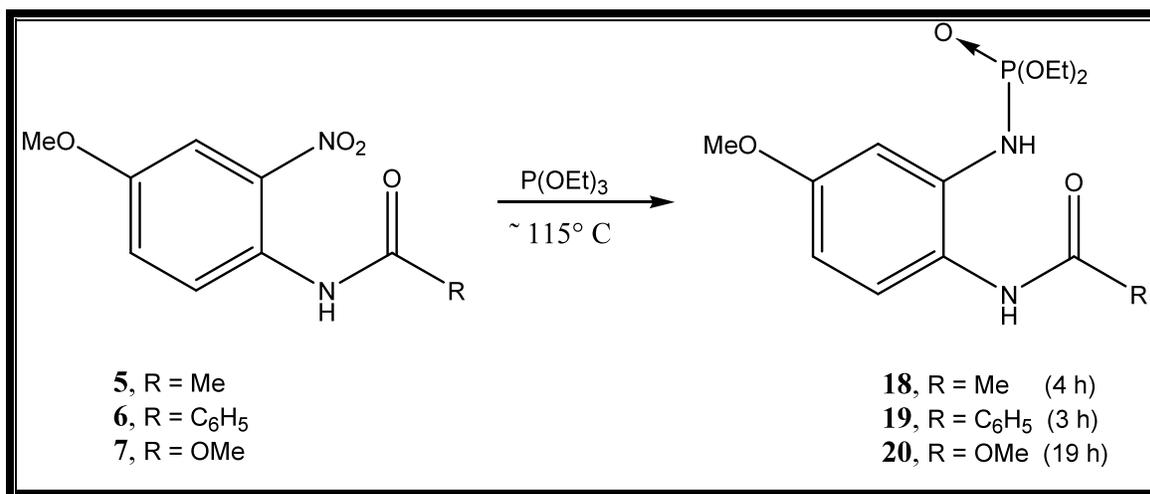
Puesto que en las reacciones de desoxigenación efectuados en estos experimentos no hay trabajo de reacción acuoso, necesita uno explicar de donde proviene el agua que efectúa la hidrólisis. Nuestra respuesta es que podría ser del ambiente o más probable de las moléculas de agua absorbidas en la sílice usada para la cromatografía. No hay que olvidar que muchos compuestos con grupos funcionales sensibles a ácidos como cetales, éteres THP o éteres de silicio, se "hidrolizan" con facilidad cuando se cromatografían en sílice. Finalmente, también hay que tener en cuenta que dado el bajo rendimiento con que se obtuvo **14b** son suficientes unos pocos mg. de agua para lograr la hidrólisis de las sales **16** y **17**.

Desoxigenaciones con $P(OEt)_3$

Una vez concluido el estudio de la reacción de desoxigenación de las 4 anilidas **4-7** con el $P(OMe)_3$ el panorama general de este estudio no era nada alentador. Por un lado, no se había encontrado evidencia de la formación de los bencimidazoles deseados y, por otro, aunque se habían podido aislar y caracterizar algunos compuestos con estructuras interesantes, los rendimientos obtenidos habían sido bajos. Sin embargo, se decidió continuar con esta investigación ya que disponíamos de cantidades suficientes de los sustratos **4-7** y también del fosfito de trietilo y la trifenilfosfina que junto con el fosfito de trimetilo son los tres agentes desoxigenantes más populares. Adicionalmente, son más frecuentes los ejemplos desoxigenantes de nitrocompuestos, con $P(OEt)_3$ que con $P(OMe)_3$ por lo que pensamos que se podrían mejorar los rendimientos obtenidos en la primera fase de este estudio.

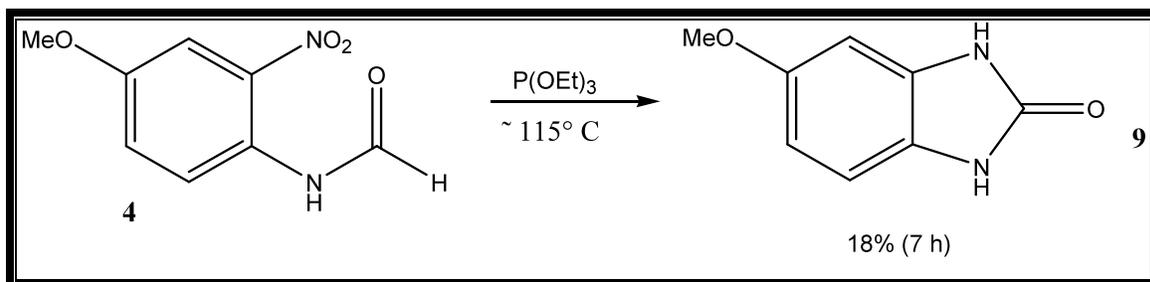
De acuerdo con lo anterior, se realizaron las reacciones de desoxigenación de las anilidas **4-7** con $P(OEt)_3$, es decir, se usó exceso de $P(OEt)_3$ como reactivo-disolvente a una temperatura de $\approx 115^\circ C$ y efectivamente encontramos que las reacciones son mucho más rápidas, los rendimientos de los productos principales se incrementaron notablemente (aunque siguen siendo modestos) y las mezclas obtenidas son menos complejas. Esto podría parecer contradictorio pues se usó la misma temperatura de reacción, pero aparentemente la diferencia lo hace los tiempos de reacción más cortos que reducen las reacciones laterales. Además, el $P(OEt)_3$ debe ser un peor agente alquilante que el $P(OMe)_3$, lo que también elimina en alguna medida las reacciones de alquilación observadas en la sección anterior.

Por otro lado, con el $P(OEt)_3$ se observó una mejor consistencia en los resultados y así, las anilidas **5-7** dieron el mismo tipo de compuestos (ésteres etílicos de N-arilfosforamidatos) como producto principal (esquema 22).



Esquema 22. Síntesis de N-arilfosforamidatos de dietilo.

Por su parte la formanilida **4** dio de nuevo la 5-metoxibenzimidazol-2-ona obtenida previamente con el $P(OMe)_3$ (pág. 20) en 18% de rendimiento (esquema 23).



Esquema 23. Preparación de la 5-metoxibenzimidazol-2-ona **9** por desoxigenación de **4** con $P(OEt)_3$

El razonamiento seguido para la determinación de las estructuras de **18-20** fue similar al usado para los compuestos análogos de la serie con los metoxilos (pág. 25-28) y no se repetirá la descripción. Los datos espectroscópicos y físicos de **18-20** se pueden consultar en la parte experimental.

Antes de continuar, resulta apropiado hacer un paréntesis para un pequeño comentario acerca del espectro de $RMN-^1H$ del compuesto **20**. En todos los compuestos preparados en esta tesis, el H aromático vecino al grupo anilido (orto) se muestra como un doblete bien definido con $J \approx 8$ Hz lo que es usual para un acoplamiento orto. Sin embargo, en el caso del compuesto 20 su espectro de $RMN-^1H$ obtenido a temperatura ambiente presenta una señal ancha (doblete, $J \approx 7$ Hz)* para este hidrógeno. Esta observación introdujo confusión para asignarle su estructura y de hecho fue necesario resolver esta situación mediante el

* La multiplicidad de esta señal solo es posible de determinar cuando el espectro se adquiere a 500 MHz en C_3D_6O . A 300 MHz en $CDCl_3$ es una señal ancha sin multiplicidad aparente

análisis cristalográfico de rayos x, que confirmó inambiguamente que la asignación era correcta (figura 9).

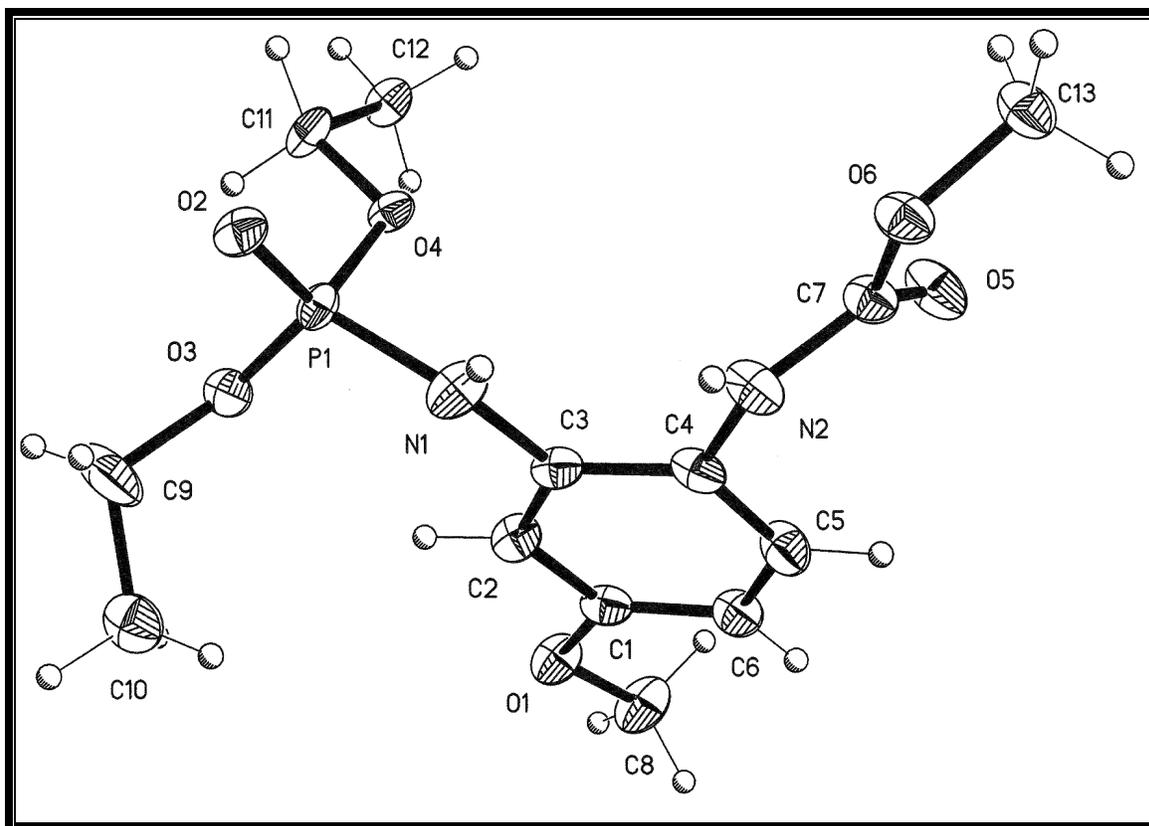


Figura 9. Estructura de rayos X de **20**.

Es conocido¹⁷ que frecuentemente las amidas aromáticas (anilidas), pero en particular los N-arilcarbamatos, ocasionan el anchamiento de las señales de H orto a ellas debido al fenómeno de rotación impedida a lo largo de la unión Ar-N-C=O y aparentemente es lo que está ocurriendo en este caso. El experimento usual que se usa para demostrar la existencia de este fenómeno consiste en adquirir espectros de RMN-¹H de la muestra a temperaturas superiores a la

¹⁷ Morales-Ríos; Santos-Sanchez, M.S.; Joseph-Nathan, N.F.; *Rev. Soc. Quím. Mex.* **2001**, 45, 172-176.

ambiente hasta vencer la barrera energética que impedía la interconversión entre los conformeros (rotámeros) a temperatura ambiente. De esta forma se logra el afinamiento de la señal ancha la cual representa el promedio de todas las conformaciones existentes.

En nuestro caso se utilizó el procedimiento inverso, es decir, se adquirieron espectros de RMN-¹H a 500 MHz de **20** a baja temperatura (-45 °C y -86 °C)* lográndose observar tanto el afinamiento de la señal de H-6, así como detectar la presencia de los rotámeros extremos, de los cuales el minoritario presenta las señales para ese hidrógeno a menor campo que las del conformero mayoritario en relación de $\approx 1:3$ (figura 10).

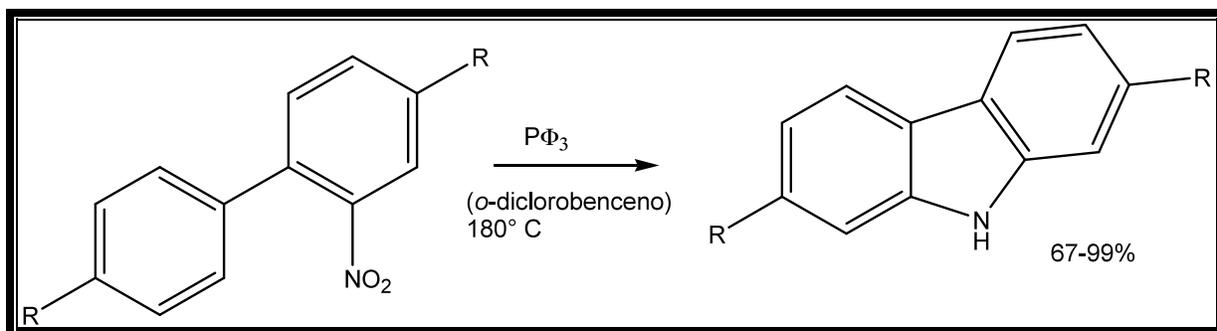
Como se puede notar, la observación de los dos conformeros resulta mejor a -86 °C lo que está de acuerdo con el hecho de que a más baja temperatura, más lenta es la interconversión de los rotámeros.

Cabe hacer mención que en el espectro de RMN-¹H a 500 MHz de **20** a temperatura ambiente, la señal del MeO del carbamato también se observa ancho ($\approx 1/3$ de la altura de la señal del MeO aromático), pero a baja temperatura (-45 °C) se afina, alcanzando la misma altura del MeO aromático (figura 11). Esto es indicativo que efectivamente el grupo carbamato está involucrado en el fenómeno de rotación impedida presentada por **20**.

* La elección de estos experimentos fue casual pues cuando se entregó la muestra de **20** al técnico del espectrómetro de 500 MHz (Dra. Beatriz Quiroz G.) el instrumento estaba preparado para trabajar a bajas temperaturas. Estos espectros se adquirieron en C₃D₆O para evitar el congelamiento de la solución.

Desoxigenaciones con $P\Phi_3$

Para concluir el estudio de las reacciones de desoxigenación de 2-nitroanilidas, tema de esta tesis, se usó finalmente la trifenilfosfina como agente desoxigenante. Sin embargo, a diferencia de los dos primeros grupos de experimentos en los que el agente desoxigenante ($P(OMe)_3$ y $P(OEt)_3$) había actuado también como disolvente, ahora esto no fue posible por ser un compuesto sólido la trifenilfosfina. Por lo tanto tuvimos que recurrir a un disolvente el cual fue el *o*-diclorobenceno a reflujo ($\approx 175^\circ C$) ya que estas condiciones habían sido las óptimas encontradas para la conversión *o*-nitrobifenilos \rightarrow carbazoles una publicación reciente¹⁸ (esquema 24).



Esquema 24. Síntesis de carbazoles por desoxigenación de *o*-nitrobifenilos con trifenilfosfina en *o*-diclorobenceno a ebullición.

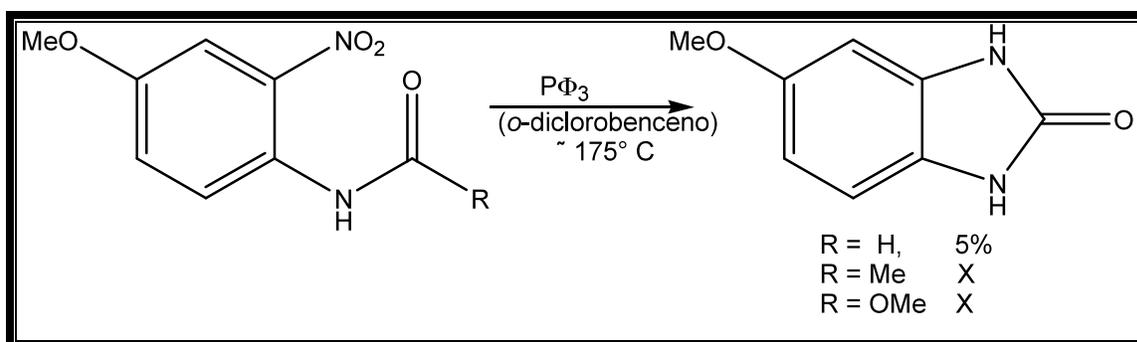
Previo a este estudio, la misma transformación se llevaba a cabo en exceso de fosfito de trietilo según el procedimiento original de Cadogan¹⁹ aunque en rendimientos más bajos.

¹⁸ Freeman, A.W.; Urvoy, M.; Criswell, M.E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5014-5019.

¹⁹ a) Cadogan, J.I.G.; Mackie, R.K.; *Org. Synth.* **1968**, *48*, 113. b) Cadogan J.I.G.; Todd, M.J. *Chem. Commun.* **1968**, 178.

En nuestro caso, el número de equivalentes de $P\Phi_3$ empleado fue de 3.1 por las razones mecanísticas hipotéticas requeridas ya comentadas previamente (pág. 9).

Bajo las condiciones anteriores, cuando se usó como sustrato la formanilida **4** se obtuvo de nuevo la 5-metoxibencimidazol-2-ona **9** en 5% de rendimiento pero con la acetanilida **5** y el carbamato **7** no se pudo aislar ningún producto mayoritario que se pudiera caracterizar (esquema 25).



Esquema 25. Reacción de las ortonitroanilidas **4**, **5** y **7** con $P\Phi_3$ en *o*-diclorobenceno a ebullición.

Una posible explicación de los resultados obtenidos, es que el óxido de trifenilfosfina que se forma como subproducto durante la desoxigenación coincide en polaridad con los productos de reacción dificultando su aislamiento.

Por el contrario, en la reacción con la benzanilida **6** se obtuvo un producto sólido amarillo pf 172-175° C en 25% de rendimiento. El espectro en el IR de este compuesto presenta bandas en 3296 (NH) y en 1656 (C=O) cm^{-1} . Estos valores se encuentran muy cercanos a los del grupo benzanilido de la materia prima por lo que aparentemente también se encuentra presente en el producto.

La elevada masa molecular de esta sustancia ($M = 502$, obtenida del EM) comparada con la de la materia prima ($M = 272$) nos indica que se incorporó a ésta algún fragmento de masa molecular alta siendo la trifenilfosfina ($M = 262$) el candidato más obvio. Puesto que la suma de masas moleculares de la materia prima y la trifenilfosfina es 534 ($272 + 262$) y ésta es 32 unidades más altas que la del producto aislado, ello nos conduce a proponer como estructura para ella la del azailuro de fósforo **21**, es decir, el aducto formado entre la trifenilfosfina y el nitreno correspondiente a **6** (figura 12).

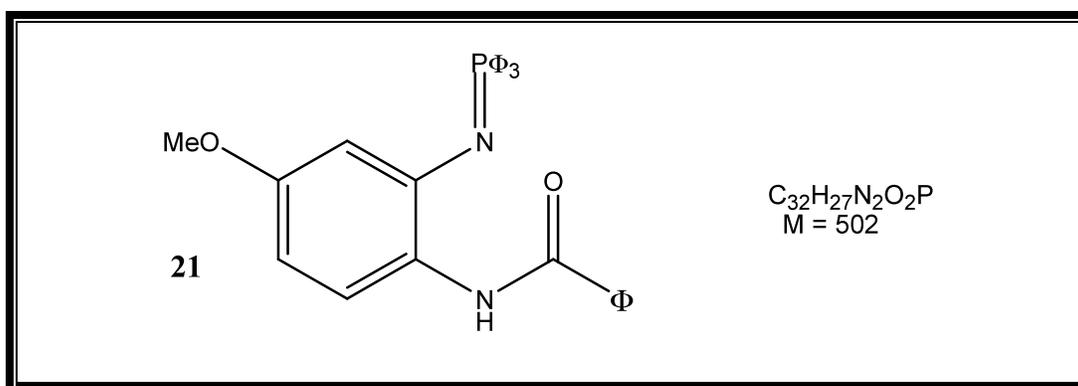


Figura 12. Estructura propuesta para el producto aislado de la desoxigenación de **6** con $P\Phi_3$ en *o*-diblorobenceno a reflujo.

Los otros datos de RMN de **21** concuerdan con la estructura propuesta y así en la de 1H se observa el NH como un singulete ancho en δ 10.2 que intercambia con D_2O y el OCH_3 como un singulete en δ 3.5. Los 2 hidrógenos orto al grupo $C=O$ del benzoílo se muestran como señales complejas centradas en δ 7.96 y los 3 hidrógenos restantes del grupo benzoilo y los de los fenilos de la trifenilfosfina como dos grupos de señales centrados en δ 7.7 y 7.4. El hidrógeno orto al grupo azailuro se presenta como un doble de dobles ($J_m = 2.7$ Hz y $J_p = 1.2$ Hz) en δ 6.1 siendo esta la única vez que se pudo medir la J_p . Por su parte, la señal para el H para al grupo azailuro se muestra en δ 6.3 como un

doble de dobles ($J_m = 2.7$ Hz y $J_o = 8.7$ Hz), pero para la señal del H orto al grupo benzanilido en δ 8.6 tenemos problemas de asignación pues se presenta como una señal doble de dobles (lo cual es correcto) pero aparentemente con acoplamiento orto ($J = 8.7$ Hz) y meta ($J = 2.7$ Hz) lo cual no es posible (ver espectros 4 y 5).

La obtención de este azailuro representó lo que necesitábamos para abandonar la presente investigación, pues si bien indicó que nuestras hipótesis mecanísticas eran correctas (formación de azailuros), también indicó que la esperada reactividad de los carbonilos de amidas hacia la reacción de Wittig intramoleculares había quedado muy por debajo de nuestras expectativas. Sin embargo, consideramos que todavía es posible hacer algunas modificaciones al proyecto para mejorar los rendimientos y obtener valores más decorosos para la eventual publicación de estos resultados.

PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de IR se realizaron en un equipo Nicolet FT-IR Magna 750 por medio de técnicas de pastilla de bromuro de potasio y las frecuencias se dan en cm^{-1} .

Los espectros rutinarios de RMN ^1H y RMN ^{13}C se determinaron en equipos Varian Gemini de 200 MHz y Jeol Eclipse 300 MHz. El Varian Inova de 500 MHz se utilizó para obtener los espectros a baja temperatura. El disolvente que se usó frecuentemente para adquirir los espectros fue el deuterocloroformo aunque en las muestras más insolubles fue necesario adicionar también dimetilsulfóxido deuterado o acetona deuterada según se indica. La referencia interna fue siempre tetrametilsilano (TMS). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz) y los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (p.p.m). Las multiplicidades de las señales se abrevian s = singulete; d = doblete; m = multiplete; sa = singulete ancho; dd = doble de dobles.

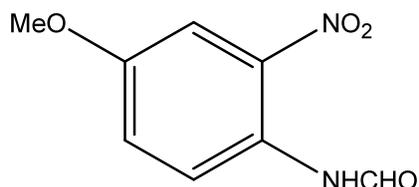
Los espectros de masas (EM) se determinaron en un equipo Jeol MS-AX-505-HA, utilizando la técnica de ionización por impacto electrónico (ie) a 70 eV. La simbología utilizada es m/z = relación masa carga, M^+ = ión molecular.

En el estudio estructural por difracción de rayos X, fue utilizado el difractómetro Bruker Samara APEX AXS CCD.

Para las purificaciones por cromatografía en columna se utilizó gel de sílice (flash) Merck 60 de 230-400 mallas.

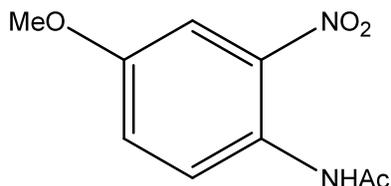
PREPARACIÓN DE LAS *o*-NITROANILIDAS

N-(4-metoxi-2-nitrofenil)-formamida (4).



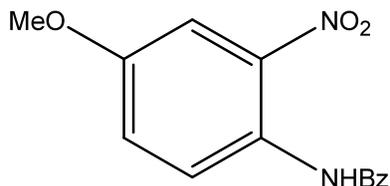
En un matraz bola con agitación magnética, se mezcla anhídrido acético y ácido fórmico (1.5 eq.) y se calienta en un baño de aceite a 60°C durante 3 horas. Se enfría, se agrega 4-metoxi-2-nitroanilina y se agita vigorosamente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y $\text{HCl}_{\text{conc.}}$ y una vez que se funde el hielo el sólido formado se filtra al vacío. El filtrado se extrae con CH_2Cl_2 (3x 15 mL), se reúne la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el sólido obtenido se reúne con el filtrado original y se recristaliza con etanol-agua obteniéndose en 95% rendimiento de un sólido amarillo; p.f. 152-153°C; **IR** (KBr) ν 3288, 1672, 1508, 1307, 1252 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 10.1 (sa, 1H, D_2O); 8.7 (d, $J = 9.4$, 1H); 8.5 (s, 1H); 7.7 (d, $J = 3$, 1H); 7.2 (dd, $J = 9.3$, $J = 3$, 1H); 3.9 (s, 1H) p.p.m.

N-(4-metoxi-2-nitrofenil)-acetamida (5).



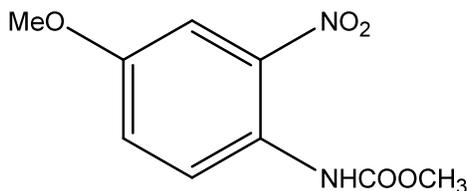
En un matraz bola con agitación magnética se disuelve la 4-metoxi-2-nitroanilina, anhídrido acético (2 eq.) y piridina (8.4 eq.) y se calienta en un baño de aceite a una temperatura de 80° C durante 10 hrs. Se enfría y se vierte sobre hielo y HCl_{conc.}(el doble de la cantidad de piridina en mL). Una vez que se funde el hielo, el sólido formado se filtra al vacío y el filtrado se extrae con CH₂Cl₂ (3x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se reúne con el sólido filtrado y se recristaliza con etanol-agua obteniéndose 72% de rendimiento de un sólido amarillo p.f. 117-119°C; **IR** (KBr) ν 3373, 3094, 2984, 2947, 2845, 1698, 1516, 1279 cm⁻¹; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 10.1 (sa, 1H, D₂O); 8.6 (d, *J* = 9.4, 1H); 7.6 (d, *J* = 3, 1H); 7.2 (dd, *J* = 9.4, *J* = 3.2, 1H); 3.9 (s, 3H); 2.3 (s, 3H) p.p.m.

N-(4-metoxi-2-nitrofenil)-benzamida (6).



En un matraz bola con agitación magnética y enfriado en un baño de hielo, la 4-metoxi-2-nitroanilina se disuelve en CH_2Cl_2 (20 mL), se agrega piridina (2 eq.) finalmente cloruro de benzoilo (1.3 eq.) gota a gota. Terminada la adición el matraz se retira del hielo se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora más. Se vierte sobre una mezcla de hielo-agua, se extrae con CH_2Cl_2 (3x 15 mL), la fase orgánica combinada se lava con HCl al 10%, con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene un sólido el cual se recristaliza con etanol-agua obteniéndose 73% de rendimiento de un sólido amarillo en forma de agujas p.f. 140-142°C, **IR** (KBr) ν 3335, 3116, 3068, 3012, 2981, 2948, 2836, 1682, 1589, 1307 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 11.1 (sa, 1H, D_2O); 8.9 (d, $J = 9.2$, 1H); 7.9 (dd, $J = 2$, $J = 1.8$ 2H); 7.7 (d, $J = 3$, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.3 (dd, $J = 3$, $J = 2.8$, 1H); 3.9 (s, 3H) p.p.m.

4-metoxi-2-nitrofenil-carbamato de metilo (7).



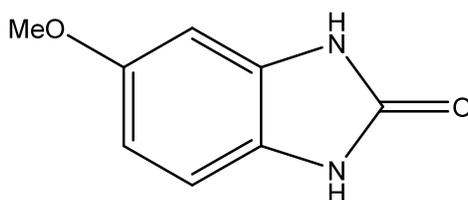
En un matraz bola con agitación magnética y enfriado en un baño de hielo se disuelve 4-metoxi-2-nitroanilina en 20 mL de CH_2Cl_2 . Se agrega piridina (2 eq) y cloroformiato de metilo (1.6 eq) gota a gota. Se retira del baño de hielo y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo con HCl_{conc} se filtra y el filtrado y se extrae con CH_2Cl_2 (3x 15 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se reúne con el obtenido de la filtración y se recristaliza con etanol-agua obteniéndose 95% de rendimiento de un sólido amarillo p.f. 100-101°C; **IR** (KBr) ν 3361, 3117, 3090, 2960, 2828, 1741, 1582, 1527, 1272 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.6 (sa, 1H, D_2O); 8.4 (d, $J = 9.3$, 1H); 7.6 (d, $J = 3.3$, 1H); 7.2 (dd, $J = 3$, $J = 3$, 1H); 3.8 (d, $J = 10.8$, 6H) p.p.m.

Método general para las reacciones de desoxigenación con $\text{P}(\text{OMe})_3$ y $\text{P}(\text{OEt})_3$.

En un matraz bola con agitación magnética se disuelven 0.5 g de la anilida correspondiente en 5ml de $\text{P}(\text{OMe})_3$ o $\text{P}(\text{OEt})_3$, según sea el caso, se calienta en un baño de aceite a 115°C hasta consumo total la materia prima. Se elimina el exceso de $\text{P}(\text{OMe})_3$ o $\text{P}(\text{OEt})_3$ con ayuda del

Kugelrohr (15 mm Hg-90°C) y el residuo se purifica por cromatografía en columna de SiO₂ flash, usando primero una mezcla hexano:AcOEt 90:10 como eluyente y después con AcOEt 100%.

5-metoxi-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona (9).



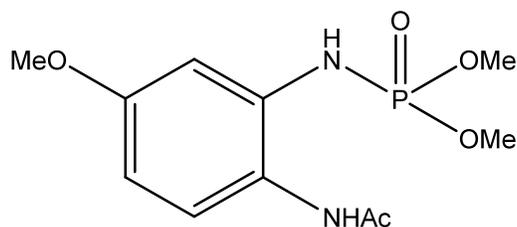
En el caso de la anilida 1, el tiempo de reacción fue de 44 hrs. El producto que se aísla de la columna de cromatografía se recristaliza con acetona-hexano obteniéndose 10% de rendimiento de un sólido color café p.f. 255-256°C; **IR** (KBr) ν 3094, 3002, 2907, 2801, 1695, 1507 cm^{-1} ; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H, D₂O); 10.3 (s, 1H, D₂O); 6.8 (d, $J = 8.7$, 1H); 6.6 (d, $J = 2.4$, 1H); 6.5 (dd, $J = 8.3$, $J = 2.4$, 1H); 3.7 (s, 3H) p.p.m.; **RMN** ¹³C (75MHz, CDCl₃+dmsO-d₆) δ 156, 154.3, 130.2, 123.3, 108.6, 105.9, 95.3, 55.2 p.p.m.; **em** (70 eV) m/z (%); 164 (M⁺; 100); 149 (79); 121 (21).

Preparación de la 5-metoxi-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona auténtica según la literatura¹⁴.

En un matraz bola de 25ml se disuelven 300 mg de 4-metoxi-2-nitronilina en 5ml de etanol se agregan 15 mg de Pd/C al

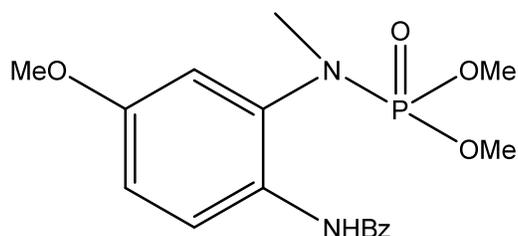
5%, y con agitación constante 0.5ml de hidrato de hidracina gota a gota. Se calienta a reflujo hasta que se consuma la materia prima, se enfría, se filtra por celita y se evapora a sequedad. El producto obtenido (la o-fenilendiamina) se disuelve en benceno anhidro y con agitación al cual se le adiciona rápidamente 1 equivalente de N'N-carbonildiimidazol disuelto en THF anh. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la materia prima se consuma (4 h). El precipitado se filtra y lava con benceno y éter. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los anteriormente descritos.

N-(2-acetilamino-5-metoxifenil)-fosforamidato de dimetilo (10).



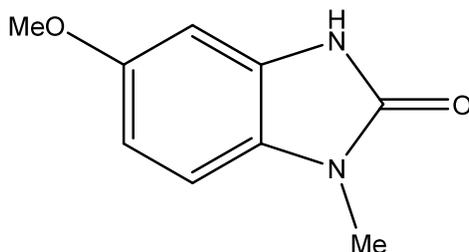
Para el caso de la anilida 2, el tiempo de reacción fue de 28 hrs. El producto que se aísla de la columna cromatográfica se recristaliza con acetona-hexano obteniéndose 15% de rendimiento de un sólido de color blanco p.f. 162-165°C; **IR** (KBr) ν 3327, 3166, 3061, 2958, 2878, 1695, 1427 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.6 (s, 1H, D_2O); 7.5 (d, $J = 2.1$, 1H); 7.1 (d, $J = 9$, 1H); 6.6 (dd, $J = 2.7$, $J = 3$, 1H); 5.9 (s, 1H, D_2O); 3.8 (d, $J = 10.8$, 9H); 2.2 (s, 3H) p.p.m.; **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 158.8, 132.1, 124.3, 121.9, 111.4, 108.9, 55.5, 53.7, 24.1 p.p.m.; **em** (70 eV) m/z (%); 288 (M^+ , 43); 246 (100); 214 (41); 199 (44).

N-metil-(2-benzoílamino-5-metoxifenil)-fosforamidato de dimetilo (12).



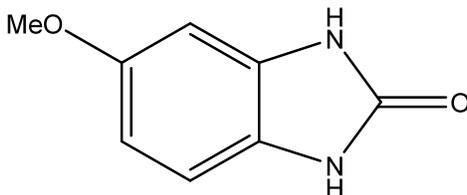
Para el caso de la anilida 3 el tiempo de reacción fue de 72 hrs. El producto que se aísla de la columna cromatográfica se recristaliza de CH_2Cl_2 -hexano obteniéndose 6% de rendimiento de un sólido de color morado p.f. 130-132°C; **IR** (KBr) ν 3245, 3064, 2950, 2849, 1664, 1512, 1032 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.4 (s, 1H, D_2O); 8.0 (m, 3H); 7.5 (m, 3H); 6.9 (m, 2H); 3.8 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 3.0 (d, $J = 9.3$, 3H) p.p.m.; **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 157.1, 135.9, 134.6, 131.7, 128.7, 128.2, 127.2, 125.7, 113.7, 112.3, 55.6, 53.9, 38.4 p.p.m.; **em** (70 eV) m/z (%); 364 (M^+ , 24); 259 (41); 242 (100); 149 (37.6); 105 (78.7); 77 (50.6)

1-metil-6-metoxi-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona. (14b)



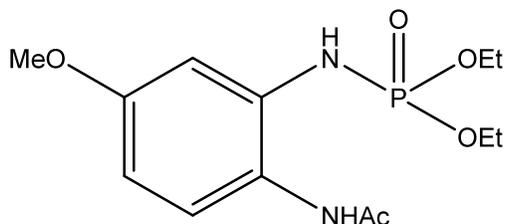
En el caso del carbamato 4 el tiempo de reacción fue de 80 hrs. El producto que se aísla de la columna cromatográfica se recristaliza de CH₂Cl₂-hexano obteniéndose 3% de rendimiento de un sólido de color café claro p.f. 194-196°C; **IR** (KBr) ν 3129, 3028, 2952, 2915, 2835, 1690 cm⁻¹; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.3 (s, 1H, D₂O); 6.8 (d, *J* = 8.4, 1H); 6.7 (d, *J* = 2.4, 1H); 6.6 (dd, *J* = 2.4, *J* = 2.4, 1H); 3.8 (s, 3H); 3.4 (s, 3H) p.p.m.; **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 155.7, 128.7, 125.1, 107.9, 107.5, 96.3, 55.9, 26.8 p.p.m.; **em** (70 eV) m/z (%); 178 (M⁺, 93.2); 163 (100); 135 (29.5)

5-metoxi-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona. (9)



En el caso de la anilida 1 el tiempo de reacción fue de 7 hrs. El producto que se aísla de la columna se recrystaliza de acetona-hexano obteniéndose 18% de rendimiento de un sólido de color café. Los datos espectroscópicos del producto obtenido fueron idénticos a los anteriormente descritos.

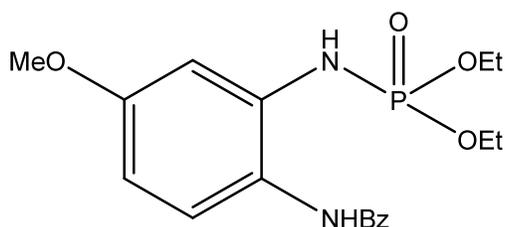
(2-acetilamino-5metoxifenil)-fosforamidato de dimetilo (18).



En el caso de la anilida 2 el tiempo de reacción fue de 4 hrs. El producto que se aísla de la columna cromatográfica se recrystaliza de CH_2Cl_2 -hexano obteniéndose 16% de rendimiento de un sólido de color amarillo claro p.f. 88-90°C **IR** (KBr) ν 3321, 3287, 3187, 2991, 2908, 1693, 1516, 1202 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.4 (s, 1H, D_2O); 7.4 (dd, $J = 1.5$, $J = 1.2$, 1H); 6.8 (d, $J = 2.7$, 1H); 6.6 (d, $J = 8.4$, 1H, D_2O); 6.5 (dd, $J = 2.7$, $J = 3$, 1H); 4.0 (m, 4H); 3.8 (s, 3H); 2.19 (s, 3H); 1.3 (td, $J = 7.2$, $J = 6.9$, 6H) p.p.m.;

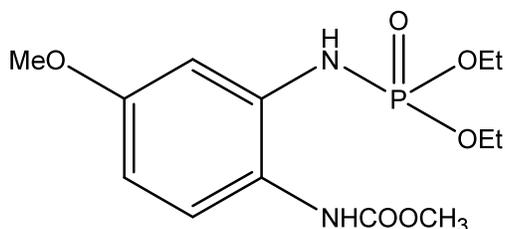
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 157.8, 133.6, 126.7, 120.6, 120.5, 107.6, 105.4, 63.2, 63.1, 55.4, 23.2, 16.1, 16 p.p.m.;
em (70 eV) m/z (%); 316 (M⁺; 45); 274 (90); 256 (31); 200 (40.5); 138 (100); 137 (76); 28 (57).

(2-benzoílamino-5-metoxifenil)-fosforamidata de dimetilo (19).



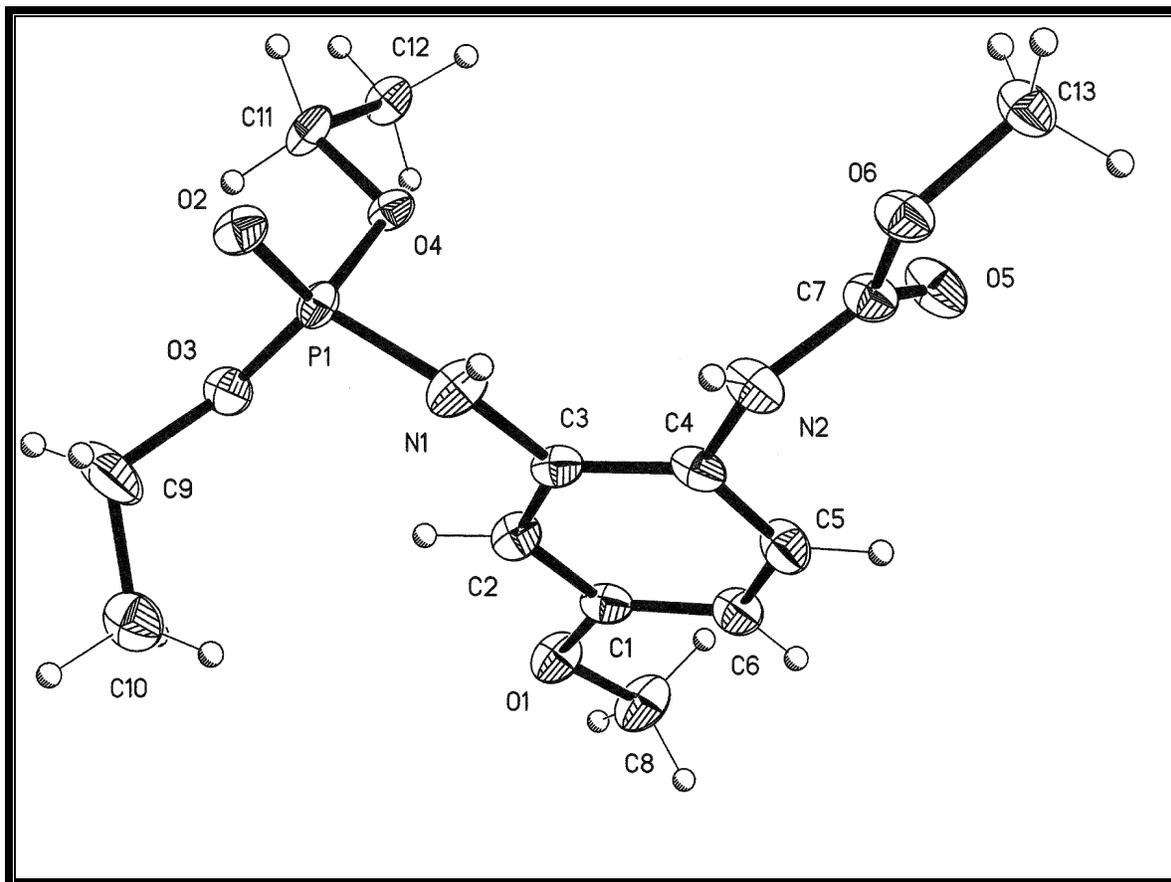
En el caso de la anilida 3 el tiempo de reacción fue de 5 hrs. El producto que se aísla de la columna cromatográfica es un líquido viscoso de color café obtenido con 37% de rendimiento **IR** (película) v 3243, 3063, 2985, 2935, 2839, 1650, 1612, 1519, 1238, 1028 cm⁻¹; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.7 (s, 1H, D₂O); 7.9 (d, J = 6.9, 2H); 7.5 (m, 4H); 6.8 (d, J = 2.7, 1H); 6.4 (dd, J = 2.7, J = 2.7, 1H); 6.1 (d, J = 7.8 1H, D₂O); 4 (c, J = 7.2, 4H); 3.8 (s, 3H); 1.2 (td, J = 7.2, J = 6.9, 6H) p.p.m.; **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 158.2, 134.3, 134.1, 128.5, 127.6, 127.2, 121.5, 108.7, 107.1, 63.2, 63.1, 55.4, 16.1, 16 p.p.m.; **em** (70 eV) m/z (%); 378 (M⁺; 54); 256 (87.2); 200 (40.5); 137 (69.3); 105 (100); 77 (48.3).

2-(dietoxi-fosforilamino)-4-metoxi-fenil-carbamato de metilo (20).



En el caso del carbamato 4 el tiempo de reacción fue de 19 hrs. El producto que se aísla de la columna cromatográfica se recrystaliza de CH_2Cl_2 -hexano obteniéndose 55% de rendimiento de un sólido cristalino incoloro p.f. 121-123°C **IR** (KBr) ν 3312, 3214, 2959, 2912, 1728, 1542, 1236, 1028 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.4 (sa, 1H, D_2O); 6.8 (d, $J = 2.4$, 1H); 6.5 (dd, $J = 3$, $J = 2.7$, 1H); 6.4 (sa, 1H, D_2O); 4.1 (m, 4H); 3.8 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 1.3 (td, $J = 6.9$, $J = 7.5$, 6H) p.p.m.; **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 155.8, 134.2, 134, 126.5, 120.1, 119.9, 107.5, 105, 63, 62.9, 55.4, 52.4, 16.1, 15.9 p.p.m.; **em** (70 eV) m/z (%); 332 (M^+ ; 38); 300 (98.6); 200 (32); 164 (100); 137 (29); **RMN ^1H** (500 MHz, acetona- d_6) $T = -45^\circ\text{C}$ δ 8.5 (s, 1H, D_2O); 7.3 (d, $J = 8.8$ 1H); 7.1 (sa, 1H, D_2O); 6.8 (d, $J = 2.5$, 1H); 6.5 (dd, $J = 2.5$, $J = 3$, 1H); 4.1 (m, 4H); 3.7 (s, 3H); 3.6 (s, 3H); 1.2 (t, $J = 7$, $J = 7$, 6H) p.p.m.; **RMN ^{13}C** (125 MHz, acetona- d_6) $T = -45^\circ\text{C}$ δ 158.8, 156.5, 156.4, 136, 127.6, 122.6, 122.1, 108.2, 106.8, 63.4, 63.3, 55.6, 52.3, 16.4, 16.3 p.p.m.

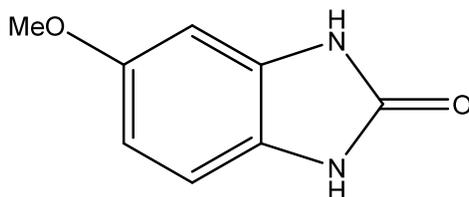
Los cristales necesarios para la difracción de rayos X (Rx) se formaron de acetona



Método general para las reacciones de desoxigenación con PPh₃

En un matraz bola de 50 mL se disuelven 500 mg de la anilida correspondiente y 3.1 eq de PPh₃ en 5 mL de orto-diclorobenceno y se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón hasta consumo total de la materia prima. Se elimina el disolvente en el Kugelrohr (10 mm Hg-70°C) y el residuo se purifica por cromatografía en columna de SiO₂ flash, empezando a eluir con una mezcla hexano:AcOEt 90:10 hasta solo eluir con AcOEt 100%.

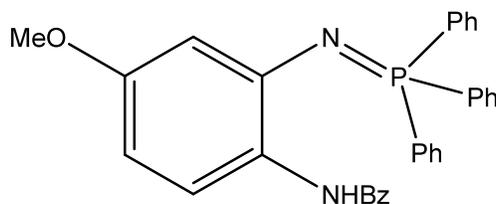
5-metoxi-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona. (9)



En el caso de la anilida 1 el tiempo de reacción fue de 4 hrs. El producto que se aísla de la columna cromatográfica se recristaliza de acetona-hexano obteniéndose 5% de rendimiento de un sólido de color café p.f. 256-258°C. Los datos espectroscópicos obtenidos fueron idénticos a los anteriormente descritos.

En el caso de la anilida 2 y el carbamato 4 no se pudieron aislar productos puros después de la columna cromatográfica.

(2-benzoílamino-5-metoxi)azabencilidnitrifenilfosforano (21).



En el caso de la anilida 3 el tiempo de reacción fue de 4 hrs. El producto que se aísla de la columna cromatográfica se recrystaliza de CH_2Cl_2 -hexano obteniéndose 25% de rendimiento de un sólido amarillo p.f. 172-175°C **IR** (KBr) ν 3296, 3057, 3007, 2952, 2832, 1656, 1521, 1428, 693 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10.2 (s, 1H, D_2O); 8.4 (dd, $J = 8.7$, $J = 2.7$, 1H); 7.7 (m, 5H); 7.5 (m, 15H); 6.3 (dd, $J = 8.7$, $J = 2.7$, 1H); 6.1 (dd, $J = 2.7$, $J = 1.2$, 1H); 3.5 (s, 3H) p.p.m.; **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164, 155.4, 141.1, 136.4, 132.5, 132.4, 132.2, 132.1, 131.1, 130.9, 130.8, 129.5, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 127.4, 121.1, 118.3, 109.1, 106.3, 106.2, 101.8, 55.1 p.p.m.; **em** (70 eV) m/z (%); 502 (M^+ , 100); 397 (33.6); 224 (24); 183 (35).

CONCLUSIONES.

- Del estudio de desoxigenación de orto nitroanilidas desarrollado en esta tesis se pudieron preparar 12 compuestos los cuales a pesar de que no fueron los bencimidazoles deseados, sus estructuras corresponden a intermediarios del proceso sintético o bien a compuestos no considerados en el plan original.
- Se determinaron las estructuras de estos compuestos utilizando las técnicas analíticas a nuestro alcance, como fueron la resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C (RMN), el infrarrojo (IR), y la espectrometría de masas (EM). Además, en el caso del compuesto **20** se determinó su estructura por cristalografía de rayos X.
- En general los rendimientos fueron modestos, pero se optimizaran las reacciones para mejorarlos. En este sentido, se puede considerar que nuestro trabajo fue solo preliminar para investigaciones futuras.
- En el caso de las bencimidazol-2-onas **9** y **14b** el método de preparación es novedoso y podría ser de utilidad preparativa en caso que se pudieran mejorar los rendimientos. Esto sería

importante pues algunas bencimidazol-2-onas muestran actividades biológicas importantes²⁰.

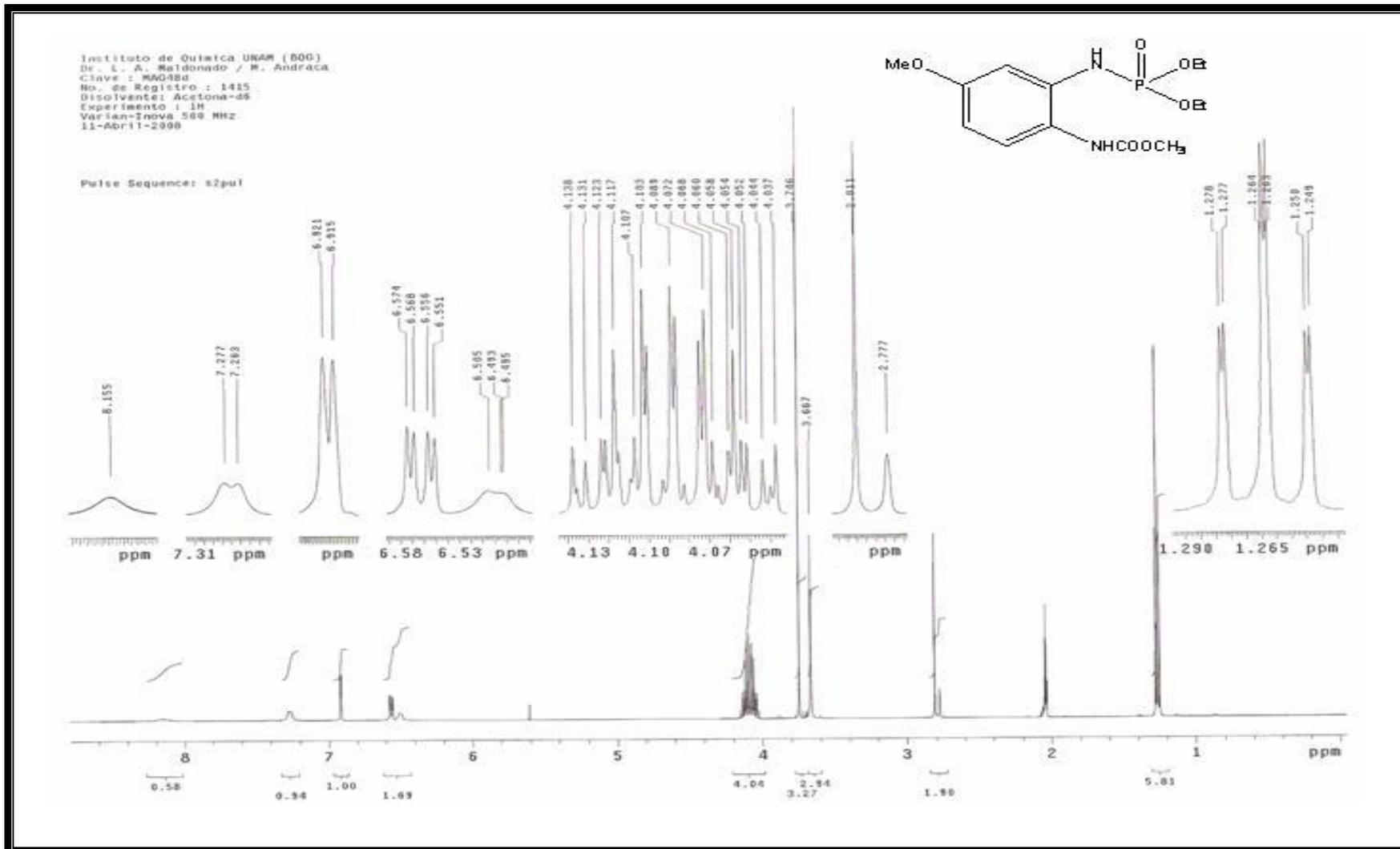
- Se trató de explicar la formación de todos los productos obtenidos proponiendo mecanismos de reacción pero sería necesario confirmarlos.

²⁰ Meanwell, N.A.; Dennis, R.D.; Roth, H.R.; Rosenfeld, M.J.; Smith, E.C.R.; Wright, J.J.K.; Buchanan, J.O.; Brassard, C.L.; Gamberdella, M.; Gillespie, E.; Seiler, S.M.; Zavoico, G.B.; Fleming, J.S.; *J. Med.Chem.* **1992**, *35*, 2688-2696

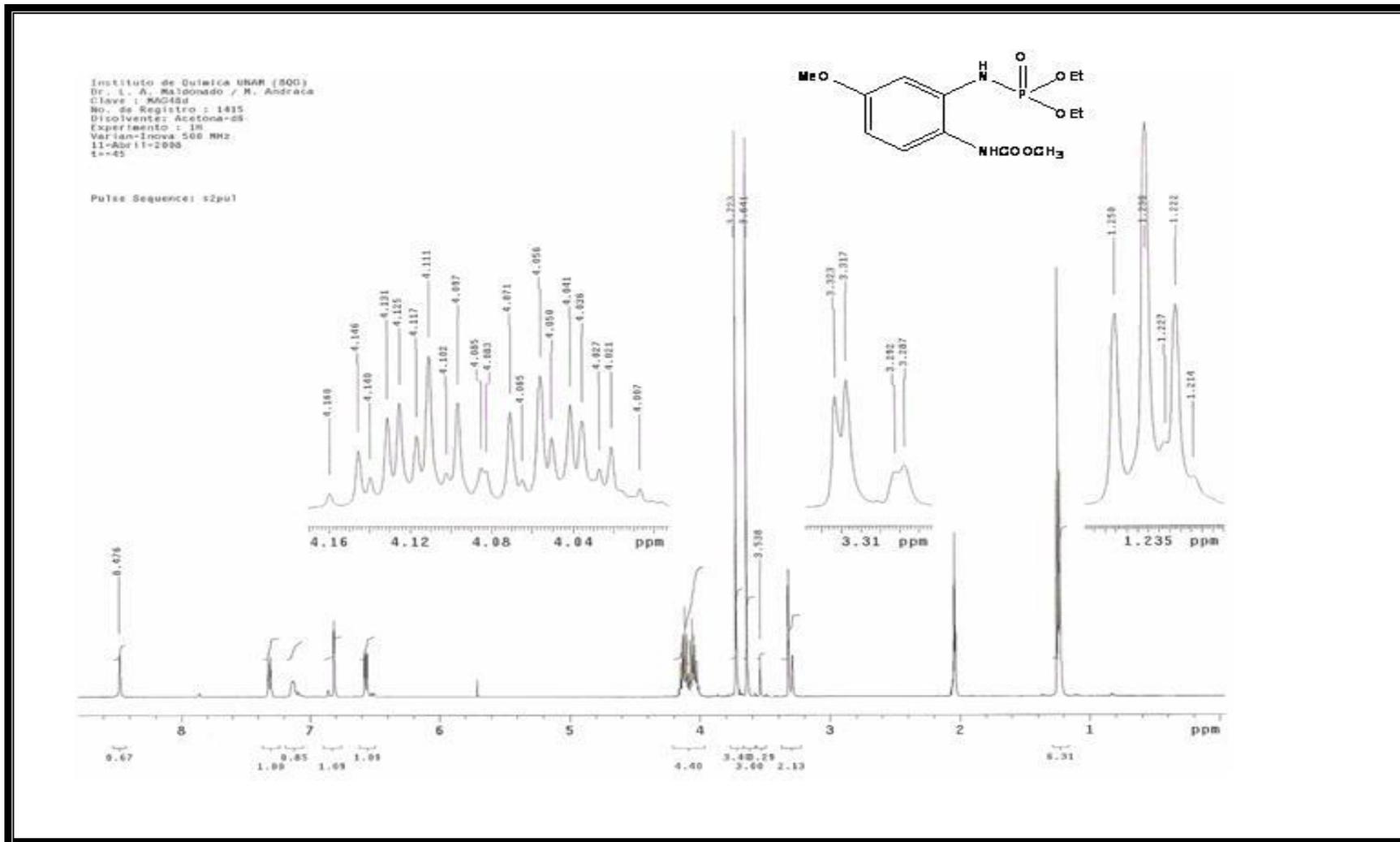
ESPECTROS.



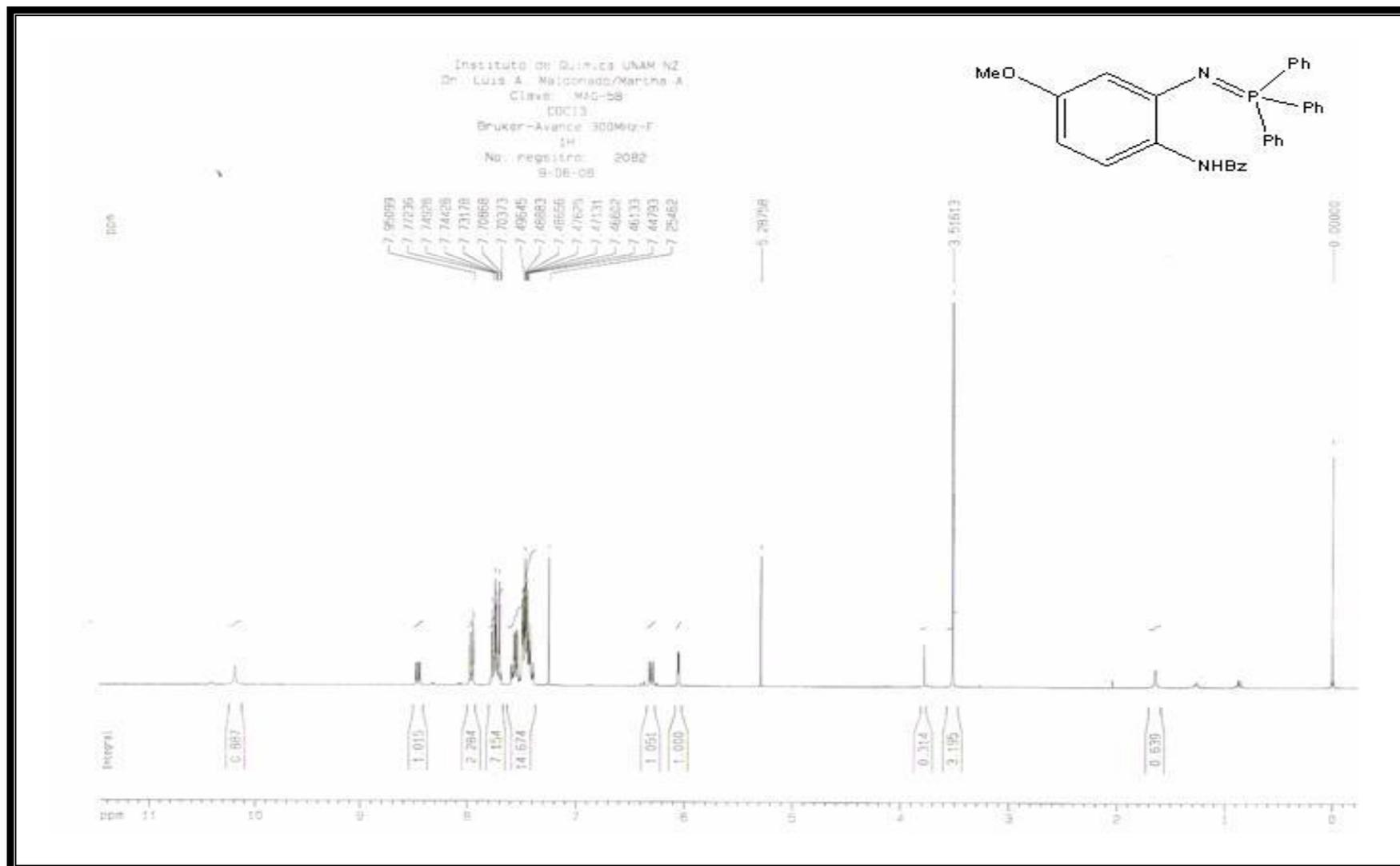
Espectro 1. Espectro de RMN-¹H de 5-metoxi-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona (**9**).



Espectro 2. Espectro de RMN-¹H de 2-(dietoxi-fosforilamino)-4-metoxi-fenil-carbamato de metilo (**20**).

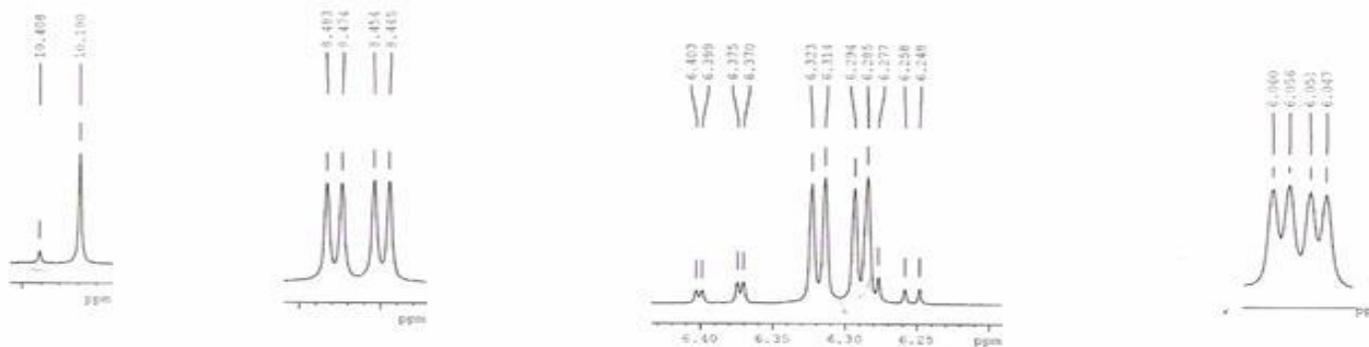


Espectro 3. Espectro de RMN-¹H de 2-(dietoxi-fosforilamino)-4-metoxi-fenil-carbamato de metilo (**20**) a -45°C.



Espectro 4. Espectro de RMN-¹H de (2-benzoílamino-5-metoxi)azabencilidientrifenílfosforano (**21**).

Instituto de Química UNAM N2
Dr. Luis A. Maldonado/Martha A.
Clave: MAG-58
CDCl3
Bruker-Avance 300MHz-F
1H
No. registro: 2082
9-06-08



Espectro 5. Ampliación de espectro de RMN-¹H de (2-benzoylamino-5-metoxi)azabenciliditriphenilfosforano **(21)**.