



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Síntesis, caracterización y purificación de derivados de benzimidazol
1,2-disustituidos empleando ultrasonido como fuente de energía”

T E S I S

Que para obtener el título de

QUÍMICO

Presenta

Octavio Adrián Valle González

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

2018



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.



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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
 Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
 de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Síntesis, caracterización y purificación de derivados de benzimidazol1,2-disustituidos empleando ultrasonido como fuente de energía.

Que presenta el pasante: Octavio Adrián Valle González

Con número de cuenta: 411043809 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Química

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de junio de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|----------------------|--------------------------------------|-------|
| PRESIDENTE | Dr. René Miranda Ruvalcaba | |
| VOCAL | Dr. José Guillermo Penieres Carrillo | |
| SECRETARIO | Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo | |
| 1er. SUPLENTE | Dra. María Olivia Noguez Córdova | |
| 2do. SUPLENTE | Dr. Hulme Ríos Guerra | |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga*

Agradecimientos

A mis padres por apoyarme siempre de forma incondicional.

A mi hermano por todos los sacrificios hechos de forma totalmente desinteresada.

A mi abuela Elisa y tía Amalía, por su apoyo.

A mi abuela Juanos por cuidarme siempre desde arriba.

A Fer por tantos años de apoyo.

Índice

| | |
|--|-----------|
| Capítulo 1 | 9 |
| Introducción | 9 |
| Química Verde | 10 |
| Solventes verdes | 13 |
| Etanol..... | 14 |
| Glicerol | 14 |
| Ultrasonido | 15 |
| Cavitación..... | 16 |
| Factores que afectan a la cavitación | 18 |
| Capítulo 2 Antecedentes..... | 20 |
| Benzimidazoles..... | 20 |
| Obtención de benzimidazoles | 21 |
| Síntesis de benzimidazoles partiendo <i>o</i>-fenilendiaminas | 22 |

| | |
|---|-----------|
| Por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con ácidos carboxílicos | 22 |
| Por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con ésteres | 23 |
| Por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con amidas | 23 |
| Por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con cloruros de acilo | 24 |
| Por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con lactonas | 24 |
| Por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con nitrilos | 25 |
| Por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con aldehídos | 25 |
| Capítulo 3 Objetivos | 27 |
| Objetivo general..... | 27 |
| Objetivos particulares | 27 |
| Capítulo 4 Procedimiento experimental | 28 |
| Materiales y equipo | 28 |
| Procedimiento general..... | 29 |
| 2-Fenil-1-fenilmetil-1<i>H</i>-benzimidazol | 31 |

| | |
|--|-----------|
| 1-(2-Metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1<i>H</i>-benzimidazol | 32 |
| 1-(4-Isopropilbencil)-2-(4-Isopropilfenil)-1<i>H</i>-benzimidazol..... | 33 |
| 1-(4-Dimetilaminobencil)-2-(4-dimetilaminofenil)-1<i>H</i>-benzimidazol | 34 |
| Capítulo 5 | 35 |
| Resultados y Conclusiones | 35 |
| Espectroscopía infrarroja | 39 |
| Resonancia Magnética Nuclear de ¹H..... | 39 |
| Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C | 40 |
| Espectrometría de masas | 43 |
| Mecanismo de reacción | 45 |
| Capítulo 6 Conclusiones..... | 47 |
| Capítulo 7 Prospectivas..... | 48 |
| Capítulo 8 Referencias | 49 |
| Capítulo 9 Espectros..... | 53 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1-1 Los 12 principios de la química verde..... | 11 |
| Figura 1-2 División y aplicaciones del sonido. | 15 |
| Figura 1-3 Propagación del ultrasonido en un líquido | 16 |
| Figura 1-4 Formación e implosión de la burbuja | 17 |
| Figura 1-5 Zonas de reactividad durante el proceso de cavitación..... | 18 |
| Figura 4-1 Montaje para reacciones con US; A : Modulo de US, B : Sonda de US. | 29 |

Índice de esquemas

| | |
|--|----|
| Esquema 2-2 Obtención de benzimidazoles por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con ácidos carboxílicos..... | 22 |
| Esquema 2-3 Obtención de benzimidazoles por reacción de <i>o</i> -fenilendiamina con anhídrido de ácido..... | 23 |
| Esquema 2-4 Obtención de benzimidazoles por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con ésteres | 23 |
| Esquema 2-5 Obtención de benzimidazoles por reacción de <i>o</i> -fenilendiamina con amida . | 24 |

| | |
|--|----|
| Esquema 2-6 Obtención de benzimidazoles por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con cloruros de acilo..... | 24 |
| Esquema 2-7 Obtención de benzimidazoles por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con lactonas | 25 |
| Esquema 2-8 Obtención de benzimidazoles por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con nitrilos | 25 |
| Esquema 2-9 Obtención de benzimidazoles por reacción de <i>o</i> -fenilendiaminas con aldehídos | 26 |
| Esquema 4-1 Reacción general para la obtención de benzimidazoles 1,2-disustituidos..... | 30 |
| Esquema 1-1 Propuesta de estructura de fragmentos del espectro de masas de 23 | 45 |
| Esquema 5-2 Formación del benzimidazol 1,2-disustituido. | 46 |

Capítulo 1

Introducción

Desde sus comienzos la actividad química ha venido a contribuir al desarrollo de la humanidad, desde las actividades más básicas como la fermentación de los zumos de las frutas para obtener alcohol, hasta procesos más complejos como lo son la minería, la petroquímica y la síntesis y producción de fármacos, destinados a mejorar la calidad de vida de la humanidad, por lo que no es casualidad que se note un incremento en la esperanza de vida de las personas a lo largo y ancho del globo.

Es incuestionable el papel que ha tenido el estudio, desarrollo y ejercicio de la química en todas sus áreas para el desarrollo de la humanidad, sin embargo, nada de esto es gratis. Hay un costo y éste se ve reflejado en algo más que dinero, horas-hombre dedicadas a la investigación o a la producción, o la cantidad de infraestructura dedicada a la industria y a la investigación química; ese costo es el daño que por medio de estas acciones se le genera al ambiente.

Es en este contexto que se presenta el siguiente trabajo, en el cual se expone la síntesis de benzimidazoles utilizando un solvente "verde" y una fuente de energía alternativa, en el marco de la "Química Verde", una metodología cuyo objetivo es reducir o eliminar el impacto negativo que tiene el desarrollo de la síntesis orgánica en el medio ambiente.

Química Verde

En síntesis orgánica siempre ha habido dos factores que son los principales a considerar cuando de realizar una síntesis se trata, estos dos factores son: el tiempo de reacción y el rendimiento de la misma. Por años, la síntesis orgánica se avocó a reducir el primero mientras que se buscaba aumentar el segundo. Pero a la luz del evidente deterioro que el ser humano provoca al medio ambiente con sus actividades, hay un tercer factor a considerar para optimizar la síntesis orgánica, y éste es el reducir los residuos o contaminantes producidos durante la síntesis de cualquier molécula, no restringiéndose únicamente a los subproductos obtenidos de una reacción, sino abarcando todo el proceso desde la elección de materias primas hasta la elección de la fuente de energía que será utilizada.

De esta forma se presenta a la química verde como “el diseño, desarrollo y la aplicación de procesos químicos para reducir o eliminar las sustancias peligrosas para la salud humana y el medio ambiente”.¹ Para poder cumplir con este propósito Paul Anastas y John Warner enunciaron los 12 principios de la química verde,² que a continuación se mencionan:

1. Prevención: Es mejor prevenir la formación de un residuo que limpiar o tratar los desechos luego de haber sido generados.

2. Economía atómica: Los métodos sintéticos deben ser diseñados para maximizar la incorporación de todos los materiales utilizados en el producto final.



Figura 1-1 Los 12 principios de la química verde.

3. Síntesis químicas menos peligrosas: Las metodologías sintéticas deben diseñarse de tal forma que las sustancias generadas a partir de éstas posean poca o ninguna toxicidad para la salud humana y del medio ambiente.

4. Diseño de productos más seguros: Los productos químicos han de ser diseñados de tal forma que se preserve su eficiencia mientras que se reduce su toxicidad.

5. Disolventes y auxiliares inocuos: El uso de sustancias auxiliares de evitarse a menos que sea necesario y si se usan, éstos deben de ser inocuos.

6. Eficiencia energética en el diseño: Los requerimientos energéticos deben de ser considerados tanto por su impacto económico como ambiental, idealmente tendrían que llevarse a cabo a presión y temperatura ambiente.

7. Uso de materias primas renovables: Al hacer la elección de materias primas, deben de preferirse siempre las que son renovables contra las que no lo son, siempre que sea técnica y económicamente posible.

8. Evitar la derivación innecesaria: El bloqueo, protección, modificación temporal de grupos, etc, debe de evitarse siempre que sea posible.

9. Catálisis: Se usarán catalizadores lo más selectivos posibles.

10. Diseño para degradación: Los productos químicos deben de ser diseñados para que, apenas cumplan su función, se degraden en productos inocuos que no persistan en el medio ambiente.

11. Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación: Son necesarias metodologías que permitan seguir la formación del producto hasta un máximo, sin que comiencen a formarse sustancias peligrosas.

12. Procesos intrínsecamente seguros para la prevención de accidentes: La sustancia o sustancias químicas, así como la forma en que serán usadas en un proceso químico, deben de ser elegidas para minimizar al riesgo de accidentes, como: derrames, explosiones y fuegos.

Solventes verdes

¿Qué es un solvente verde? Esta pregunta se la hicieron Fischer y colaboradores³ en el 2007 y para responderla propusieron un marco para evaluar dos parámetros importantes, el HSE (Health, Safety and Environment) y el LCA (Life-Cycle Assessment).⁴ El primero es propiamente un término legal norteamericano, pero su cumplimiento exige seguir ciertas directrices, por lo que es un parámetro que puede ser medido; en cuanto al LCA, puede utilizarse para una evaluación detallada de las emisiones para el medio ambiente, así como para el uso de los recursos durante todo el ciclo de vida de un solvente, incluida la producción, el uso, el potencial reciclaje y/o la eliminación⁵ y también puede ser cuantificado. Entonces, se puede considerar que un solvente está en la categoría de solventes verdes cuando obtiene un puntaje bajo en HSE y LCA simultáneamente.³ Cuando el etanol se somete a evaluación con esta metodología se puede demostrar que entra en la categoría de solventes verdes, pues existe un balance entre el impacto que tiene sobre el ambiente y a la salud y los costos energéticos y monetarios asociados a su producción y disposición final.

Etanol

El uso de etanol, debido a su moderada polaridad, puede ser utilizado en reacciones que involucren mecanismos de reacción con intermediarios iónicos, además, su valor de pKa le permite actuar en los mecanismos de reacción como lanzadera de protones. La mayoría del etanol que se produce hoy en día se obtiene de los procesos clásicos de fermentación de azúcares; no obstante, se han explorado nuevas metodologías para su obtención partiendo de sustratos lignificados que han resultado ser bastante eficientes.⁶ Ya antes se había utilizado etanol absoluto y una mezcla etanol/agua en reacciones de condensación sobre grupo carbonilo.⁷

Glicerol

Aunque Paul Anastas postuló los 12 principios de la química verde en 1998, es hasta hace poco que se comenzó a popularizar el uso del glicerol como disolvente. La razón de este aumento en su uso se debe a que, al igual que el etanol, se puede obtener directamente de la biomasa y como subproducto en la síntesis de biodiesel, también, si se toma en cuenta su baja toxicidad y alta solubilidad en agua, bajo costo y que sus fuentes de obtención son renovables,⁸ puede entenderse perfectamente que hoy en día sea un candidato ideal para reemplazar solventes menos nobles con el ambiente. Además de lo ya mencionado se eligió al glicerol para este trabajo porque ya existía un precedente de su uso en la síntesis de benzimidazoles, pero utilizando un método de calentamiento convencional.⁹

Ultrasonido

Por definición, el ultrasonido es toda vibración mecánica de frecuencia superior que a la de las que puede percibir el oído humano, todas las frecuencias por encima de las 20,000 oscilaciones por segundo (20 KHz) son consideradas ultrasonido.¹⁰ Dependiendo de la frecuencia, el sonido puede ser dividido en varias secciones, según se muestra en la Figura 1-2; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

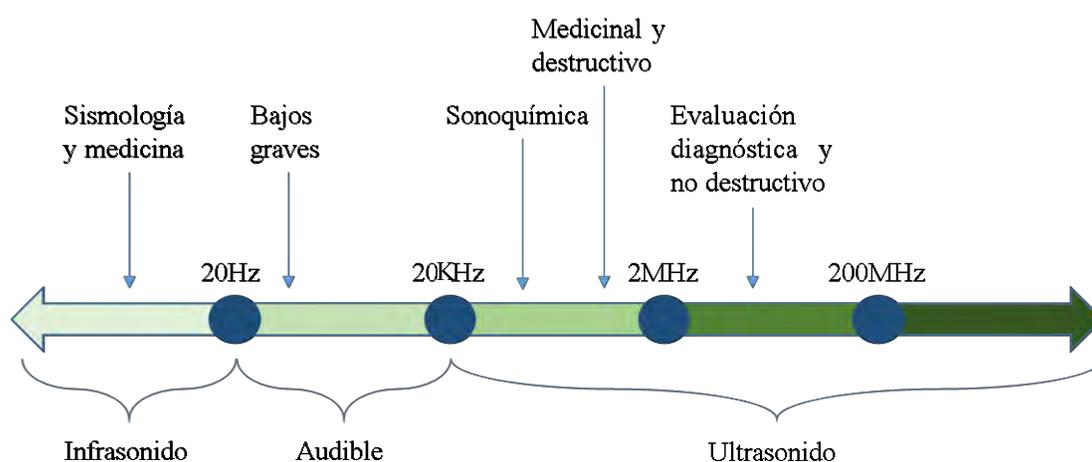


Figura 1-2 División y aplicaciones del sonido.

La mayoría de los dispositivos modernos de ultrasonido, son en realidad transductores que convierten la energía eléctrica en vibraciones mecánicas mediante el uso de cristales piezoeléctricos,¹¹ que poseen precisamente la propiedad de la piezoelectricidad. Esta propiedad es única de los cristales dieléctricos que no poseen centros de simetría, cuando se aplica una presión a uno de estos cristales existe un reordenamiento a nivel molecular ocasionando que

se formen momentos dipolares en cada molécula del cristal dando como resultado una descarga eléctrica.¹²

De forma contraria, si se aplica una corriente eléctrica al cristal éste sufrirá un reacomodo de su estructura; si la corriente que se le aplica es alterna y de altas frecuencias, estos reacomodos se repetirán varias veces por segundo, dando como resultado una vibración mecánica que es la causante del ultrasonido.¹¹ Cuando se usa un líquido para propagar el ultrasonido, este puede visualizarse como una sucesión de ondas de dos tipos, unas de expansión (rarefacción) y las otras de compresión, tal como puede observarse en la Figura 1-3

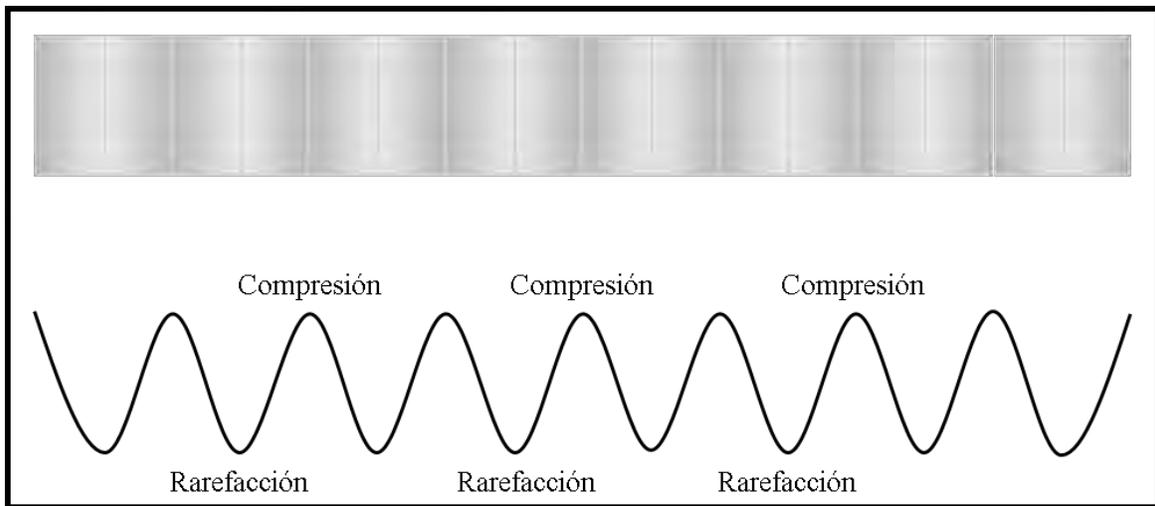


Figura 1-3 Propagación del ultrasonido en un líquido

Cavitación

Estas ondas a su vez generan una presión positiva sobre el líquido durante el proceso de compresión y una presión negativa cuando se da el proceso de la rarefacción. Al repetirse

este ciclo incontables veces durante la irradiación ultrasónica, se van formando burbujas debido a la presión negativa que se ejerce al líquido durante la rarefacción.

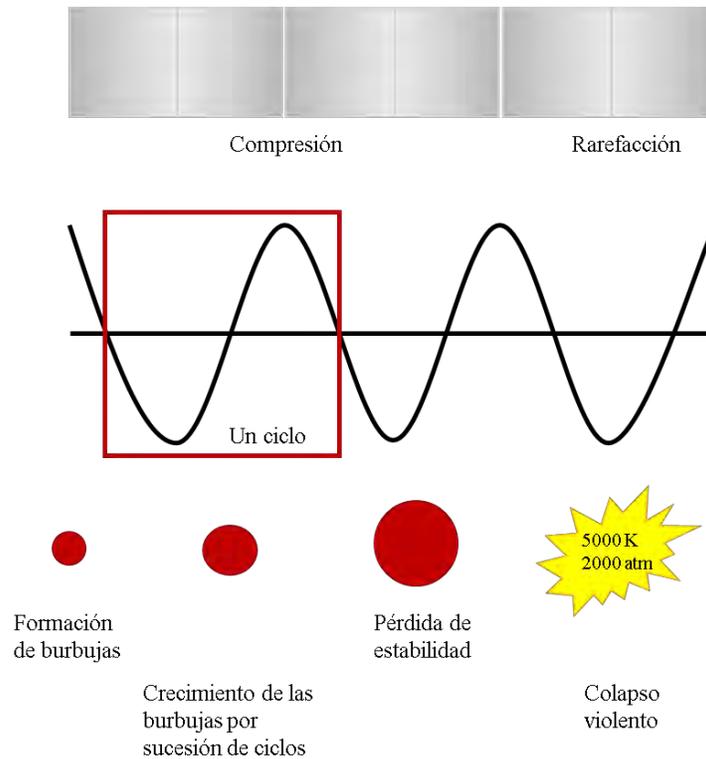


Figura 1-4 Formación e implosión de la burbuja

Estas burbujas se forman cuando las moléculas de líquido van alejándose unas de otras hasta que la presión negativa proporciona la energía suficiente para vencer la cohesión molecular; como resultado de esto, la burbuja implota, generando un microambiente extremo durante una fracción de segundo, a este sitio se le conoce como *Hot-spot* según se observa en la Figura 1-4.

Según la teoría del *Hot-spot*, inmediatamente después de la implosión de la burbuja se alcanzan temperaturas de hasta 5000 K y presiones de por lo menos 500 atm,¹³ a estas condiciones se evapora el disolvente y se favorece la formación de especies radicales.

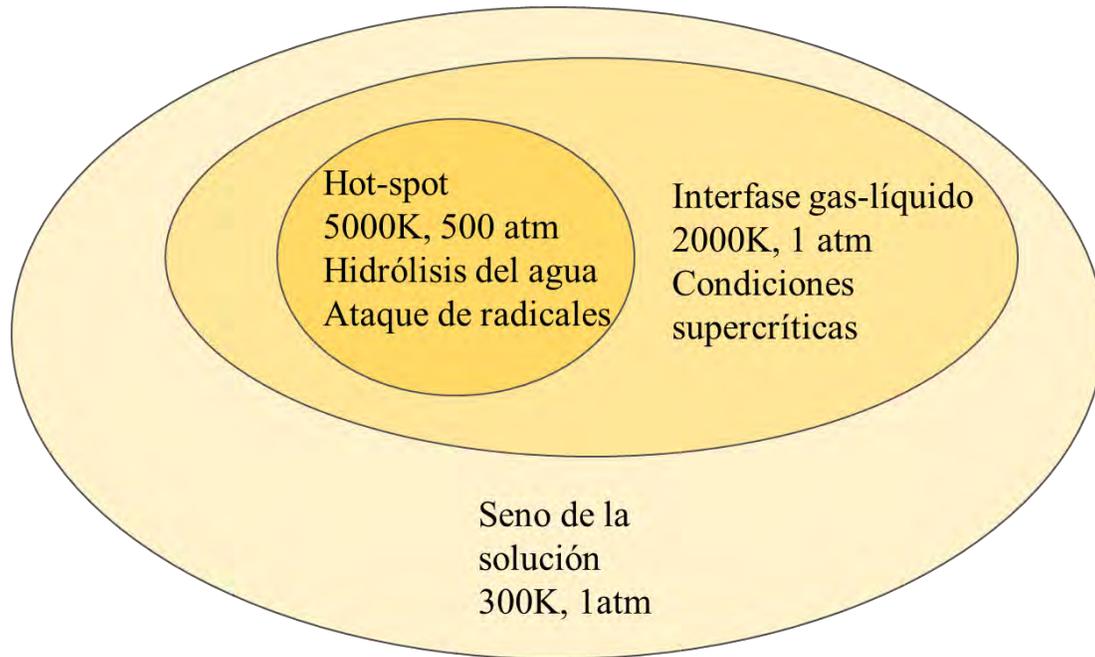


Figura 1-5 Zonas de reactividad durante el proceso de cavitación

Factores que afectan a la cavitación

Existen diversos factores que afectan a la cavitación:¹¹

- ❖ Presión de vapor
- ❖ Temperatura
- ❖ Conductividad térmica
- ❖ Tensión superficial

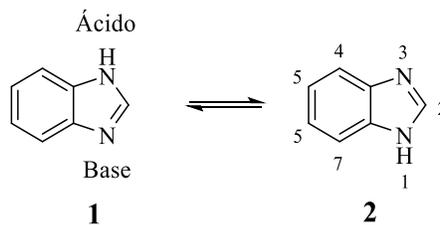
- ❖ Viscosidad
- ❖ Frecuencia del ultrasonido
- ❖ Intensidad acústica

Capítulo 2 Antecedentes

Benzimidazoles

Debido a su síntesis relativamente fácil y que son precursores de distintas moléculas bioactivas, los benzimidazoles son un grupo que es digno de estudio debido a la basta actividad biológica que presentan.¹⁴

Los benzimidazoles son sistemas bicíclicos, formados por la fusión entre benceno y un imidazol en la cara “d” de éste, dando como resultado una especie altamente conjugada con propiedades ácido-base, que presenta tautomerismo¹⁵ y que se numera según se muestra en el Esquema 2-1:



Esquema 2-1 Tautomería, propiedades ácido-base y numeración del núcleo de benzimidazol

En tiempos recientes también se han estudiado algunas propiedades que pueden ser aplicadas a la ciencia de los materiales, sobre todo la de transporte de electrones.⁹ Algunas de sus aplicaciones respecto a su actividad biológica son:

- ❖ Anticonvulsivos

- ❖ Ansiolíticos
- ❖ Antiinflamatorios
- ❖ Analgésicos
- ❖ Hipnóticos
- ❖ Antidepresivos
- ❖ Antihistamínicos
- ❖ Antiulcerantes
- ❖ Antipiréticos
- ❖ Antiparasitarios

Obtención de benzimidazoles

Se han reportado distintas y variadas formas para preparar benzimidazoles 1,2-disustituidos, éstas en general se clasifican según los sustratos de partida:

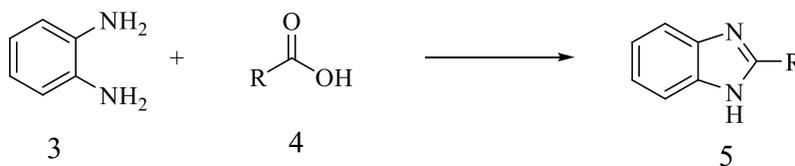
- ❖ A partir de *o*-fenilendiaminas
- ❖ A partir de monoacil- y diacil-*o*-fenilendiaminas
- ❖ Por reducción de *o*-fenilendiaminas aciladas
- ❖ A partir de compuestos *o*-azoamino
- ❖ A partir de bases de *Schiff*
- ❖ Benzimidazoles derivados de azúcares
- ❖ A partir de "pseudobases"
- ❖ A partir de otros benzimidazoles

A continuación, se presentan algunos métodos para la obtención de benzimidazoles 1,2-disustituidos, todos ellos tienen una *o*-arildiamina como sustrato en común, debido a la naturaleza de este trabajo.

Síntesis de benzimidazoles partiendo *o*-fenilendiaminas

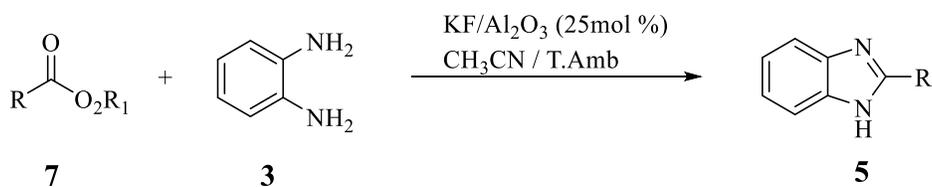
Por reacción de *o*-fenilendiaminas con ácidos carboxílicos

Es una de las principales formas para obtener benzimidazoles, consiste en la condensación de *o*-fenilendiamina con un ácido carboxílico, puestos a reflujo por no menos de 2 horas.¹⁶ Benzimidazoles más complejos pueden obtenerse con *o*-arildiaminas sustituidas o modificando el ácido carboxílico por uno de cadena distinta. Cuando la reacción se lleva a cabo con ácidos dicarboxílicos el producto dependerá de los equivalentes del ácido que se hagan reaccionar con la *o*-fenilendiamina. Si se hace reaccionar un equivalente del ácido con dos equivalentes de *o*-fenilendiamina el producto será principalmente un bisbenzimidazol.¹⁷



Esquema 2-2 Obtención de benzimidazoles por reacción de *o* fenilendiaminas con ácidos carboxílicos

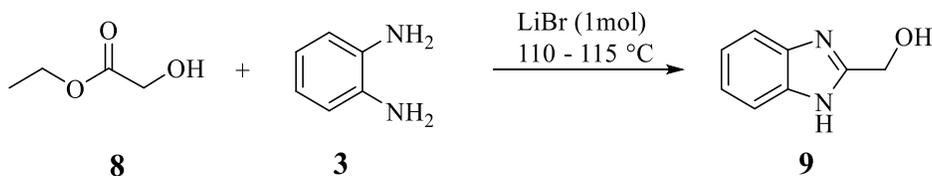
Se ha realizado la síntesis de benzimidazoles utilizando para la condensación, anhídridos de ácidos, y un catalizador heterogéneo (KF/Al₂O₃) a temperatura ambiente y con acetonitrilo como solvente.¹⁸



Esquema 2-3 Obtención de benzimidazoles por reacción de *o*-fenilendiamina con anhídrido de ácido.

Por reacción de *o*-fenilendiaminas con ésteres

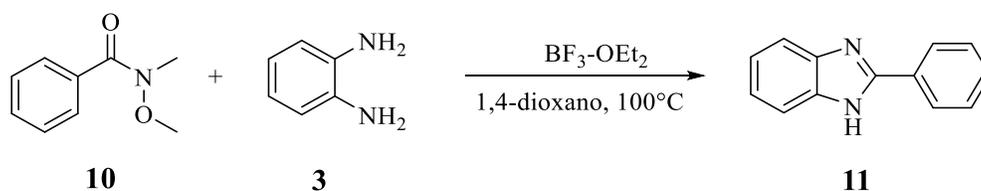
Pueden obtenerse benzimidazoles también por condensación de *o*-arildiaminas sustituidas y ésteres, el tiempo de reacción es considerable y se requiere de un catalizador,¹⁹ o al calentar a una temperatura de 110-115°C una mezcla de la arildiamina y el éster correspondiente con bromuro de litio.²⁰



Esquema 2-4 Obtención de benzimidazoles por reacción de *o*-fenilendiaminas con ésteres

Por reacción de *o*-fenilendiaminas con amidas

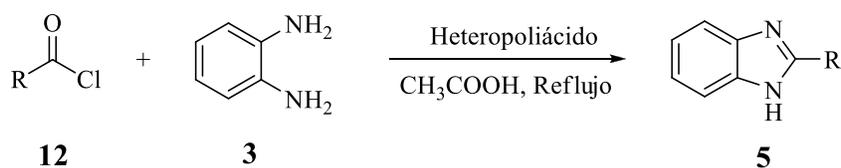
Un método reciente demuestra que también pueden obtenerse benzimidazoles cuando se hacen reaccionar *o*-fenilendiamina con una amida de Weinreb,²¹ usando 1,4-dioxano como disolvente cuando se utiliza un ácido de Lewis como catalizador.



Esquema 2-5 Obtención de benzimidazoles por reacción de *o*-fenilendiamina con amida

Por reacción de *o*-fenilendiaminas con cloruros de acilo

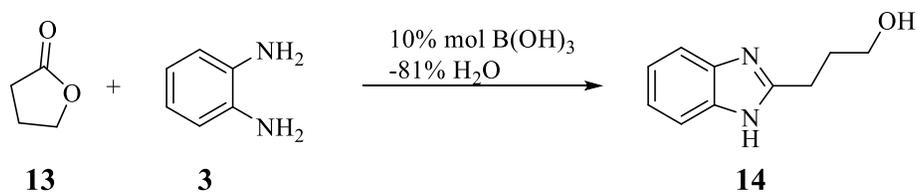
Majid M. Heravi y su grupo los han obtenido a partir de cloruros de acilo usando como catalizadores varios tipos de heteropoliácidos, la mezcla de reacción se pone a reflujo en ácido acético por no menos de 4 horas.²²



Esquema 2-6 Obtención de benzimidazoles por reacción de *o*-fenilendiaminas con cloruros de acilo

Por reacción de *o*-fenilendiaminas con lactonas

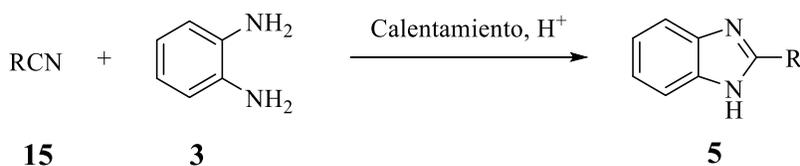
La reacción entre *o*-fenilendiamina y γ -butirolactona da como resultado benzimidazoles que tienen la ventaja de contar con un grupo -OH al final de una cadena carbonada,²³ por lo que estos benzimidazoles pueden servir de materias primas para producto más complejos.



Esquema 2-7 Obtención de benzimidazoles por reacción de *o*-fenilendiaminas con lactonas

Por reacción de *o*-fenilendiaminas con nitrilos

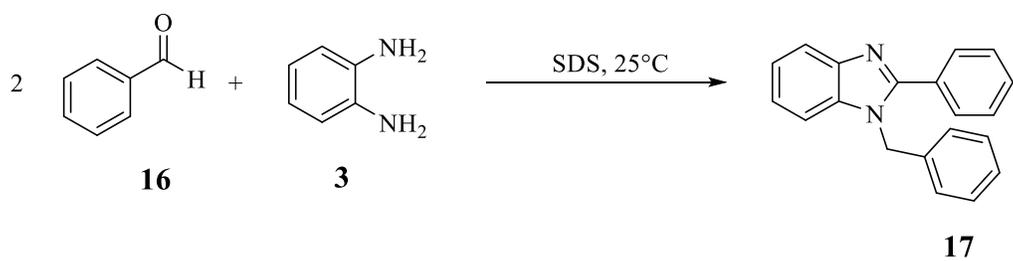
Hölljes y Wagner describieron en 1943 la síntesis de benzimidazoles partiendo de *o*-fenilendiamina y diversos nitrilos, los tiempos de reacción son de 24 horas en reflujo.²⁴



Esquema 2-8 Obtención de benzimidazoles por reacción de *o*-fenilendiaminas con nitrilos

Por reacción de *o*-fenilendiaminas con aldehídos

Este método es el más usado para la síntesis de benzimidazoles. La reacción se lleva a cabo incluso si son aldehídos aromáticos.²⁵



Esquema 2-9 Obtención de benzimidazoles por reacción de *o*-fenilendiaminas con aldehídos

Capítulo 3 Objetivos

Objetivo general

Llevar a cabo la síntesis de benzimidazoles 1,2-disustituidos utilizando como fuente de energía al ultrasonido y realizar la evaluación de dos solventes verdes.

Objetivos particulares

- 1) Obtener los benzimidazoles disustituidos partiendo de *o*-fenilendiamina, benzaldehído, *o*-ainsaldehído, *p*-*N,N*-dimetilaminobenzaldehído y *p*-isobenzaldehído.
- 2) Emplear ultrasonido como fuente de energía.
- 3) Emplear etanol y una mezcla 1:1 etanol:etilenglicol como disolventes en la reacción
- 4) Purificar mediante cromatografía preparativa.
- 5) Caracterizar los productos mediante técnicas espectroscópicas como: resonancia magnética nuclear RMN ^1H y ^{13}C y espectrometría de masas (EM).

Capítulo 4 Procedimiento experimental

Materiales y equipo

Todos los aldehídos (benzaldehído, *o*-ainsaldehído, *p*-*N,N*-dimetilaminobenzaldehído y *p*-isobenzaldehído) y la *o*-fenilendiamina son de la marca Sigma-Aldrich®. Para darle seguimiento a las reacciones se utilizaron cromatofólios marca TLC Sílica Gel 60F₂₅₄. La sílice para las placas preparativas es marca MN-KieselgelG/UV₂₅₄. La fuente de ultrasonido fue un procesador ultrasónico de alta densidad con control de temperatura por microprocesador marca Cole Parmer®, modelo de 500 W, 115 V, con una frecuencia nominal de 20 kHz. La sonda para transmitir el US está compuesta de una aleación de titanio. El montaje del equipo se realizó según se muestra en la Figura 4-1. El equipo empleado para los puntos de fusión fue un SEV modelo PF-300. La Espectrofotometría de infrarrojo se llevó a cabo en un FT-IR Bruker Tensor 27 con accesorio de diamante, utilizando la técnica ATR (Attenuated Total Reflection). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C se obtuvieron con un espectrómetro Varian EM-390 de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm tomando como referencia el tetrametilsilano (Me₄Si, $\delta = 0$) y usando sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-*d*₆) o cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolventes. La Espectrometría de Masas (EM) se realizó en un espectrómetro JEOL TOF JMS-T100LC, mediante la técnica DART (Direct Analysis in Real Time).

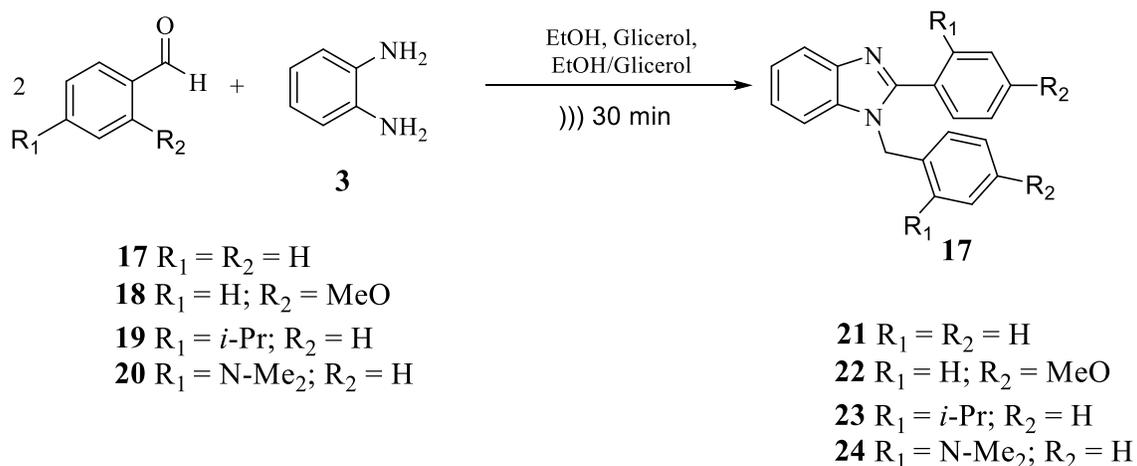


Figura 4-1 Montaje para reacciones con US; A : Modulo de US, B : Sonda de US.

Procedimiento general

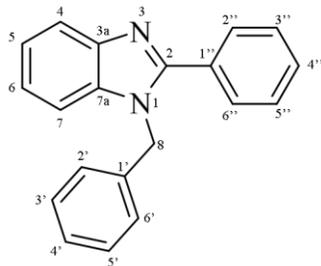
Una mezcla de 1 mmol de *o*- fenilendiamina **1**, y 2 mmoles de aldehído **2**, 30mL del disolvente correspondiente, se colocó en un matraz de bola de 50mL. Luego la reacción fue sometida a ultrasonido a una amplitud de 80% a temperatura ambiente por un lapso de 30 minutos en intervalos de 10 minutos. El seguimiento de la reacción se llevó a cabo por cromatografía en placa fina (CCP). Los productos fueron purificados por cromatografía preparativa, en todos los casos ésta se realizó inmediatamente después de terminada la reacción y la

posterior recuperación del disolvente, excepto en el de los productos obtenidos con el *p*-*N,N*-dimetilaminobenzaldehído, en donde fue necesaria una extracción ácido-base, para eliminar la *o*-fenilendiamina que no reaccionó, previo a la cromatografía preparativa. Los productos se caracterizaron por espectrofotometría de infrarrojo, resonancia magnética nuclear RMN de ^1H , ^{13}C y por espectrometría de masas (EM).



Esquema 4-1 Reacción general para la obtención de benzimidazoles 1,2-disustituidos

El tiempo de reacción de 30 minutos fue dividido en tres intervalos de 10 minutos debido a que, al ser un sistema abierto en el cual se lleva a cabo la reacción, cuando el disolvente ebulle comienza a proyectarse fuera del reactor.



2-Fenil-1-fenilmetil-1*H*-benzimidazol

$C_{20}H_{16}N_2$

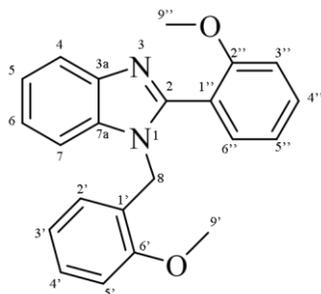
PM: 284.36

IR-ATR (cm^{-1}): 3059, 3030, 732 (Ar-H); 1603 (C=C); 2946, 1709 (CH₂); 1443, 1362 (C=N); 1027 (C-N).

EM DART (19.8 eV) m/z (% a.r.) [Asig.]: 285 (100) [M+1]⁺,

¹H RMN (300 MHz, DMSO_{d6}): δ ppm 5.56 (s, 2H, H-8); 6.96–6.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5, H-6); 7.20–7.27 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 7.43–7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4''); 7.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 4H, H-4, H-7, H-3'', H-5''); 7.71 (d, $J = 5$ Hz, 2H, H-2'', H-6'').

¹³C RMN (75 MHz, DMSO_{d6}): δ ppm 153.9 (C-2); 143.3 (C-7a); 137.6 (C-3a); 136.5 (C-1'); 130.8 (C-4''); 130.5 (C-1''); 129.7 (C-3'', C-5''); 129.5 (C-3', C-5'); 129.4 (C-2'', C-6''); 128.1 (C-4'); 126.7 (C-2', C-6'); 123.3 (C-6); 122.9 (C-5); 119.9 (C-4); 111.8 (C-7); 48.1 (C-8).



1-(2-Metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1*H*-benzimidazol

C₂₂H₂₀N₂O₂

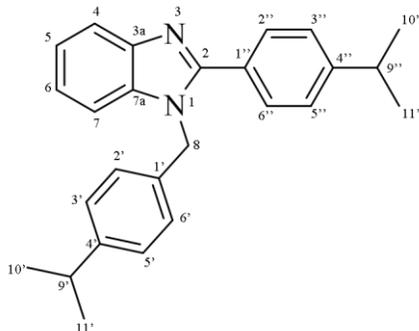
PM: 344.41

IR-ATR (cm⁻¹): 3062, 3008 (Ar-H); 2958, 2933 (CH₃); 2839 (CH₂); 1602 (C=C); 1242 (C=N); 1107, 1044 (C-N); 1021 (C-O).

EM DART (19.8 eV) *m/z* (% a.r.) [Asig.]: 345 (100) [M+1]⁺.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3.6 (s, 3H, H-7'); 3.8 (s, 3H, H-7''); 5.26 (s, 2H, H-8); 6.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-4'); 6.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-3'); 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-5'); 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-6'); 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4''); 7.19–7.32 (m, 4H, H-6, H-5, H-3'', H-5''); 7.48 (m, 1H, H-6''); 7.56 (dd, *J* = 7.5, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-7); 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ ppm 157.6 (C-2''); 156.4 (C-2'); 152.4 (C-2); 143.3 (C-7a); 135.5 (C-3a); 132.3 (C-6''); 131.4 (C-4''); 128.3 (C-6'); 127.7 (C-4'); 124.5 (C-1'); 122.4 (C-5, C-6); 121.9 (C-5''); 120.8 (C-5'); 120.3 (C-1''); 119.7 (C-4); 110.8 (C-7); 110.7 (C-3''); 109.9 (C-3'); 55.2 (C-7''); 55.1 (C-7'); 43.5 (C-8).



1-(4-Isopropilbencil)-2-(4-Isopropilfenil)-1*H*-benzimidazol

C₂₆H₂₈N₂

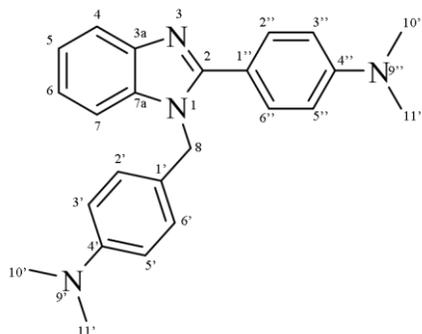
PM: 368.52

IR-ATR (cm⁻¹): 3054, 1735 (CH's); 2958 (CH₃); 2866 (CH₂); 1612 (C=C); 1252 (C=N); 1110, 1017 (C-N).

EM DART (19.8 eV) *m/z* (% a.r.) [Asig.]: 369 (100) [M+1]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO_{d6}): δ ppm 1.22–1.27 (ss, 12H, H-8', H-8'', H-9', H-9''); 2.85–2.98 (m, 2H, H-7', H-7''); 5.44 (s, 2H, H-8); 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7.20–7.23 (m, 2H, H-5, H-6); 7.30–7.32 (m, 2H, H-3'', H-5''); 7.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, H-4, H-7); 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-2'', H-6'').

¹³C RMN (75 MHz, DMSO_{d6}): δ ppm 153.9 (C-2); 150.9 (C-4''); 148.2 (C-4'); 143.4 (C-7a); 136.5 (C-3a); 135.0 (C-1'); 129.7 (C-1''); 128.3 (C-3'', C-5''); 127.4 (C-2', C-6'); 127.3 (C-3', C-5'); 126.6, (C-2'', C-6''); 123.2 (C-6), 122.8 (C-5); 119.8 (C-4); 111.7 (C-7); 47.9 (C-8); 33.9 (C-7''); 33.6 (C-7'); 24.4 (C-8', C-8''); 24.3 (C-9', C-9'').



1-(4-Dimetilaminobencil)-2-(4-dimetilaminofenil)-1*H*-benzimidazol

C₂₄H₂₆N₄

PM: 370.50

IR-ATR (cm⁻¹): 3081, 3041 (Ar-H); 2882, 2851 (CH₃); 2799 (CH₂); 1608 (C=C); 1356 (C=N); 1167, 1065 (C-N).

EM DART (19.8 eV) *m/z* (% a.r.) [Asig.]: 371 (100) [M+1]⁺, 238 (22) [M-C₆H₄N(CH₃)₂+2]⁺, 134 (64) [CH₂C₆H₄N(CH₃)₂+1]⁺.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2.95 (s, 6H, H-7', H-8'); 3.03 (s, 6H, H-7'', H-8''); 5.4 (s, 2H, H-8); 6.74 (dd, *J* = 15.2, *J* = 8.7 Hz, 4H, H-3', H-3'', H-5', H-5''); 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-6, H-5); 7.16–7.30 (m, 4H, H-7, H-4, H-2', H-6'); 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'', H-6'').

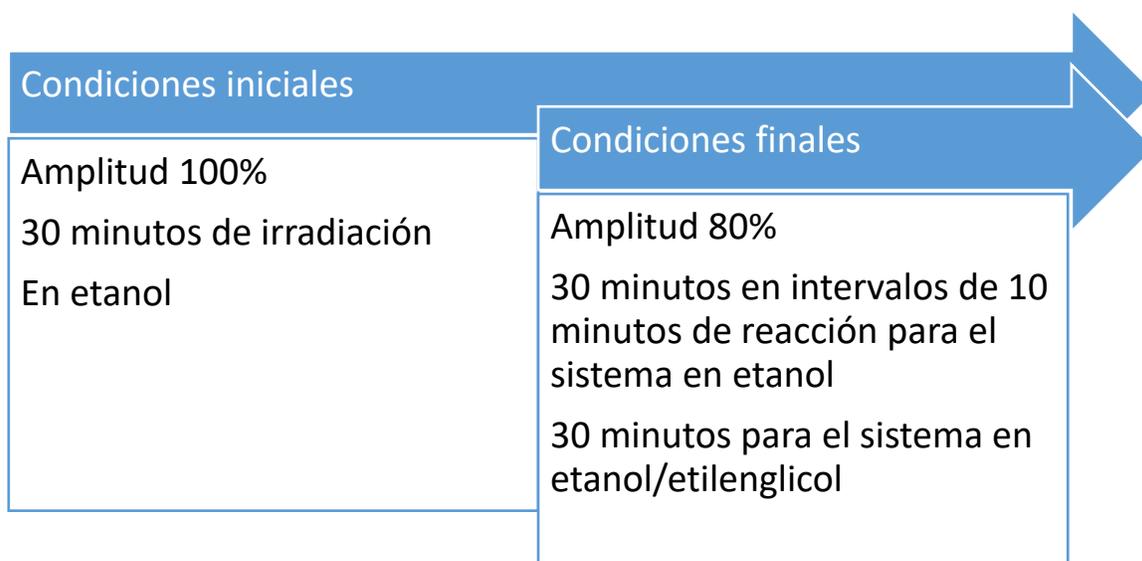
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ ppm 155.0 (C-4''); 151.1 (C-2); 149.9 (C-4'); 143.3 (C-7a); 136.4 (C-3a); 130.3 (C-2', C-6'); 126.9 (C-2'', C-6''); 124.3 (C-1'); 122.1 (C-6, C-5); 119.2 (C-1''); 117.4 (C-4); 112.8 (C-3', C-5'); 111.8 (C-3'', C-5''); 110.4 (C-7); 48.0 (C-8); 40.5 (C-7', C-8'); 40.2 (C-7'', C-8'').

Capítulo 5

Resultados y Conclusiones

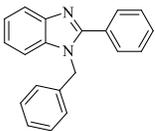
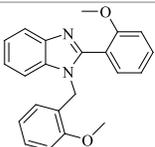
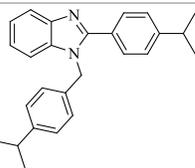
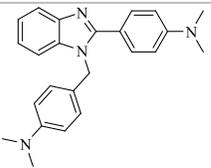
Todas las reacciones fueron irradiadas durante 30 minutos, se optó por este intervalo de tiempo dado que en nuestro grupo de trabajo se han probado distintas metodologías para la síntesis de estas moléculas, siendo hasta ahora la irradiación con microondas la mejor alternativa, los tiempos de reacción por este método nunca exceden los 30 minutos y, como se busca abatir este tiempo con las otras metodologías, no es opción extender más el tiempo.

Se presentaron varias complicaciones de tipo experimental que llevaron a modificar las condiciones de trabajo en más de una ocasión; en la tabla siguiente se presentan las condiciones de trabajo iniciales y con las cuales se terminó de realizar el trabajo experimental.



Los productos de reacción obtenidos fueron purificados por cromatografía preparativa directamente del crudo de reacción, en el caso del producto obtenido de la reacción entre *o*-fenilendiamina y el *p*-N,N-dimetilaminobenzaldehído, antes se realizó una extracción para eliminar la *o*-fenilendiamina sin reaccionar y así mejorar la resolución del producto deseado en la placa preparativa. Los rendimientos obtenidos se presentan a continuación:

Tabla 5-1. Caracterización de los derivados 21-24

| Molécula | % Rendimientos | | P.f. exp | P.f. rep | Tiempo de reacción |
|--|----------------|---------------------|------------|------------|--------------------|
| | Etanol | Etanol/etilenglicol | | | |
|  21 | 48.4 | 47.9 | 122-124 °C | 123-124 °C | 30 minutos |
|  22 | 32.6 | 30.4 | 148-150 °C | 149-152 °C | |
|  23 | 22.3 | 22.3 | 168-169°C | 168-170 °C | |
|  24 | 4.2 | 15.7 | 170-172°C | 172°C | |

Según puede observarse en la Tabla 5-1 los rendimientos obtenidos siguiendo la metodología propuesta no difieren cuando se utiliza etanol o la mezcla etanol/glicerina como disolvente en la reacción, el aparente aumento en el rendimiento del producto **24** puede deberse a la diferente técnica de separación que se usó para ese producto en particular, este producto se separó por extracción ácido-base y se cree que esta es la causa por la que se obtuvo un mayor rendimiento.

Otra ventaja que presentó la mezcla etanol/glicerina sobre el etanol puro, fue que el tiempo de irradiación pudo ser completado en un solo paso y no en tres como con etanol, esto debió a la marcada diferencia entre los puntos de ebullición de ambos solventes (78°C del etanol contra los 209°C del glicerol), el alto punto de ebullición del glicerol permite completar un ciclo de irradiación de 30 minutos sin pérdidas de disolvente o sobrecalentamiento del mismo.

Aunque ese punto de ebullición elevado es una ventaja al momento de irradiar con ultrasonido, se vuelve una desventaja cuando de recuperar el disolvente se trata, el etanol puro puede fácilmente ser recuperado por destilación en un rotavapor convencional, mientras que llevar a cabo este proceso con la glicerina resultaría muy costoso en términos de energía y equipo.

Si bien no se utiliza solo glicerina como disolvente en este procedimiento, la mezcla glicerina/etanol combina las ventajas de ambos disolventes, un punto de ebullición más elevado para el etanol y la posibilidad de destilar y recuperar la mitad etanólica de esta mezcla, de esta manera los residuos se reducen a la mitad si se compara con el uso exclusivo de glicerina como disolvente.

En el grupo de investigación del laboratorio L-121 se lleva bastante tiempo trabajando sobre la síntesis de estos derivados de benzimidazoles por distintas metodologías, cuando los rendimientos obtenidos con esta metodología son comparados con trabajos previos dentro del grupo, es evidente que son inferiores a los obtenidos con las otras metodologías, sin embargo, el valor de este trabajo radica también en la exploración de una fuente de energía que no se había utilizado antes en el grupo.

Parte del trabajo previo realizado en el equipo del Dr. Penieres se desarrolló usando una arcilla como catalizador ácido y medio de reacción; se sabe que la irradiación con ultrasonido puede activar catalizadores heterogéneos al propiciar el intercambio de productos y reactivos de la superficie del catalizador, debido a la desorción provocada por el fenómeno de cavitación.

Este trabajo abre un nuevo campo para explorar dentro del grupo, pues si se combina la arcilla bentonítica, que se sabe cataliza esta reacción de condensación de entre la *o*-fenilendimina y un aldehído, con la radiación ultrasónica, que mejora la capacidad catalítica de los catalizadores sólidos, quizá puedan reducirse tiempos de reacción u obtener un aumento en la selectividad de la reacción.

A continuación, se procede a realizar el análisis de los resultados espectroscópicos obtenidos durante la caracterización de los compuestos obtenidos utilizando la metodología propuesta en este trabajo. Dado que las estructuras de las moléculas sintetizadas son similares entre sí y ya han sido caracterizadas antes en el grupo, se procederá a realizar el análisis de una de ellas solamente, el 1-(4-Isopropilbencil)-2-(4-isopropilfenil)-1*H*-benzimidazol **23**.

Espectroscopía infrarroja

En el espectro infrarrojo de **23** pueden observarse dos bandas en 3054 y 1735 cm^{-1} que corresponden a la vibración de los enlaces Ar-H; en 2958 cm^{-1} que corresponde a los enlaces C-H de los grupos metilo, muy cercana a esa banda se observa una en 2866 cm^{-1} propia de las vibraciones C-H en los grupos metilenos. Las vibraciones C=C de los anillos aromáticos tienen una banda a 1612 cm^{-1} y las vibraciones C=N del anillo imidazólico pueden ser confirmadas por una banda a 1252 cm^{-1} ; siguiendo con el anillo imidazólico, las bandas ubicadas a 1110 cm^{-1} y 1017 cm^{-1} se han asignado al enlace C-N. Debido a que no se observan bandas a entre 3500 cm^{-1} y 3300 cm^{-1} propias de un enlace N-H. se confirma que el benzimidazol obtenido es el doblemente sustituido. En la Tabla 5-2 se muestran los datos de IR de los otros tres productos obtenidos.

Tabla 5-2 Tabla #: Bandas de IR-ATR asignadas a los diversos grupos funcionales de los derivados de 21-24.

| Grupo funcional | 21 (cm^{-1}) | 22 (cm^{-1}) | 23 (cm^{-1}) | 24 (cm^{-1}) |
|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Ar-H | 3059, 3030, 732 | 3062, 3008 | 3054, 1735 | 3081, 3041 |
| CH ₃ | | 2958, 2933 | 2958 | 2882, 2851 |
| CH ₂ | 2946, 1709 | 2839 | 2866 | 2799 |
| C=C | 1603 | 1602 | 1612 | 1608 |
| C=N | 1443, 1362 | 1242 | 1252 | 1356 |
| C-N | 1027 | 1107, 1044 | 1110, 1017 | 1167, 1065 |
| C-O | | 1021 | | |

Resonancia Magnética Nuclear de ¹H

En el Espectro 9.13 de RMN ¹H de **23** puede observarse una señal séxtuple a 1.25 ppm que integra para 12 protones pertenecientes a los grupos metilo (H_{8'}, H_{8''}, H_{9'} y H_{9''}); entre 2.75 y 3.0 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos protones, que corresponde a los protones (H_{7'}, H_{7''}). A campos más bajos se

puede observar una señal simple que además integra para dos protones originada por los 2 protones metilénicos (H₈); evidencia de que el producto es el doblemente sustituido. Con respecto a las señales que se observan sobre las 7.0 ppm, todas ellas se tratan de señales aromáticas pertenecientes al núcleo de benzimidazol y los sustituyentes arilo, pueden contemplarse 2 señales dobles en 7.03 ppm (*J* 8.2 Hz, 2H, H_{2'}, H_{6'}) y 7.18 ppm (*J* 8.1 Hz, 2H, H_{3'}, H_{5'}) correspondientes a los protones del anillo aromático bencílico; cerca de esta zona hay 2 señales múltiples en los intervalos de 7.20 a 7.23 ppm y 7.30 a 7.32 ppm que integran para 4 protones estas señales fueron asignadas a los protones (H₅, H₆ y H_{3''}, H_{5''}), donde el primer intervalo corresponde a protones en el anillo bencénico del benzimidazol y el segundo intervalo pertenece a protones situados en el anillo aromático fenilo situado en posición 2 del benzimidazol; finalmente pueden apreciarse 2 señales dobles a 7.65 ppm (*J* 1.2 Hz, 2H, H₄, H₇) y 7.87 ppm (*J* 8 Hz, 2H, H_{2''}, H_{6''}), donde la primera señal pertenece a protones en el anillo bencénico del benzimidazol y la segunda señal pertenece a protones situados en el anillo aromático fenilo situado en posición 2 del benzimidazol. Los datos de RMN ¹H para los derivados de **21-23** se han resumido en la

Tabla 5-3

Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C

En el Espectro 9.14 de RMN ¹³C de **23** pueden observarse 4 señales cuyos valores son 24.3 ppm (C_{10'}, C_{10''}); 24.4 ppm (C_{11'}, C_{11''}); 33.6 ppm (C_{9'}) y 33.9 ppm (C_{9''}), las cuales pertenecen a átomos de carbono situados en los sustituyentes isopropilo de la estructura; más adelante hay una señal con un valor de 47.9 ppm que se ha asignado al grupo metileno C₈

del sustituyente fenilo en la posición 1 del imidazol; a campos más bajos se observan 4 señales a 111.7, 119.8, 122.8 y 123.2 ppm, estas señales pertenecen a los carbonos C-7 y C-4, C-5 y C-6, respectivamente, todas ellas pertenecen al anillo bencénico del núcleo de imidazol, si se sigue bajando en el campo pueden observarse señales en 126.6, 127.3, 127.4 y 128.3 ppm las cuales pertenecen a los carbonos C-2'', C-6'' y C-3', C-5' C-2', C-6' y C-3'' y C-5'', todos ellos ubicados en los anillos aromáticos de los sustituyentes fenilo y bencílico, las señales de los carbonos C-1'' y C-1', de estos anillos aromáticos se encuentran a 129.7 y 135.0 ppm, las señales 136.5 y 143.4 ppm pertenecen a los carbonos C-3a y C-7a, respectivamente; en 148.2 y 150.9 ppm se aprecian 2 señales que se han asignado a C-4' y C-4'', finalmente hay una señal en 153.9 ppm cuya identidad se atribuye a C-2, el cual se ubica en el anillo imidazólico del benzimidazol. El resto de los datos de RMN ^{13}C para los derivados de **21-24** se pueden observar en la Tabla 5-4.

Tabla 5-3 Señales de RMN de 1H asignadas a los derivados de 21-24

| Intervalo de ppm | 21 (300 MHz, DMSO _{d6} , δ ppm) | 22 (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm) | 23 (300 MHz, DMSO _{d6} , δ ppm) | 24 (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm) |
|------------------|--|---|---|--|
| 1-2 ppm | | | 1.22-1.27 (ss, 12H, H _{8'} , H _{8''} , H _{9'} , H _{9''}) | |
| 2-3 ppm | | | 2.85-2.98 (m, 2H, H _{7'} , H _{7''}) | 2.95 (s, 6H, H _{7'} , H _{8'}) |
| 3-4 ppm | | 3.6 (s, 3H, H _{7'}); 3.8 (s, 3H, H _{7''}) | | 3.03 (s, 6H, H _{7''} , H _{8''}) |
| 5-6 ppm | 5.56 (s, 2H, H ₈) | 5.26 (s, 2H, H ₈) | 5.44 (s, 2H, H ₈) | 5.4 (s, 2H, H ₈) |
| 6-7 ppm | 6.96-6.98 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H ₅ , H ₆) | 6.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H _{4'}); 6.79 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H _{3'}); 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H _{5'}); 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H _{6'}) | | 6.74 (dd, J = 15.2, J = 8.7 Hz, 4H, H _{3'} , H _{3''} , H _{5'} , H _{5''}) |
| 7-7.5 ppm | 7.20-7.27 (m, 5H, H _{2'} , H _{3'} , H _{4'} , H _{5'} , H _{6'}); 7.43-7.45 (d, J = 7.9 Hz, H _{4''}) | 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H _{4''}); 7.19-7.32 (m, 4H, H ₅ , H ₆ , H _{3''} , H _{5''}); 7.48 (m, 1H, H _{6''}) | 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H _{2'} , H _{6'}); 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H _{3'} , H _{5'}); 7.20-7.23 (m, 2H, H ₅ , H ₆); 7.30-7.32 (m, 2H, H _{3''} , H _{5''}) | 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-5, H- 6); 7.16-7.30 (m, 4H, H ₄ , H ₇ , H _{2'} , H _{6'}) |
| 7.5-8.0 ppm | 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 4H, H ₄ , H ₇ , H _{3''} , H _{5''}); 7.71 (d, J = 5 Hz, 2H, H _{2''} , H _{6''}) | 7.56 (dd, J = 7.5, J = 1.5 Hz, 1H, H ₇); 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H ₄) | 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 2H, H ₄ , H ₇); 7.87 (d, J = 8 Hz, 2H, H _{2''} , H _{6''}) | 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H _{2''} , H _{6''}) |

Tabla 5-4 Señales de RMN de ¹³C asignadas a los derivados de 21-24

| Intervalo de ppm | 21 (75 MHz, DMSO _{d6} , δ ppm) | 22 (75 MHz, CDCl ₃ , δ ppm) | 23 (75 MHz, DMSO _{d6} , δ ppm) | 24 (75 MHz, CDCl ₃ , δ ppm) |
|------------------|--|--|---|---|
| 20-40 ppm | | | 24.3 (C-9', C-9''); 24.4 (C-8', C-8''); 33.6 (C-7'); 33.9 (C-7'') | |
| 40-60 ppm | 48.1 (C-8) | 43.5 (C-8); 55.1 (C-7'); 55.2 (C-7'') | 47.9 (C-8) | 40.2 (C-7'', C-8''); 40.5 (C-7', C-8'); 48.0 (C-8) |
| 100-120 ppm | 111.8 (C-7); 119.9 (C-4) | 109.9 (C-3'); 110.7 (C-3''); 110.8 (C-7); 119.7 (C-4) | 111.7 (C-7); 119.8 (C-4) | 110.4 (C-7); 111.8 (C-3'', C-5''); 112.8 (C-3', C-5'); 117.4 (C-4); 119.2 (C-1'') |
| 120-130 ppm | 122.9 (C-5); 123.3 (C-6); 126.7 (C-2', C-6'); 128.1 (C-4'); 129.4 (C-2'', C-6''); 129.5 (C-3', C-5'); 129.7 (C-3'', C-5'') | 120.3 (C-1''); 120.8 (C-5'); 121.9 (C-5''); 122.4 (C-5, C-6); 124.5 (C-1'); 127.7 (C-4'); 128.3 (C-6') | 122.8 (C-5); 123.2 (C-6); 126.6 (C-2'', C-6''); 127.3 (C-3', C-5'); 127.4 (C-2', C-6'); 128.3 (C-3'', C-5''); 129.7 (C-1'') | 122.1 (C-5, C-6); 124.3 (C-1'); 126.9 (C-2'', C-6'') |
| 130-140 ppm | 130.5 (C-1''); 130.8 (C-4''); 136.5 (C-1'); 137.6 (C-3a) | 131.4 (C-4''); 132.3 (C-6''); 135.5 (C-3a) | 135.0 (C-1'); 136.5 (C-3a) | 130.3 (C-2', C-6'); 136.4 (C-3a) |
| 140-150 ppm | 143.3 (C-7a) | 143.3 (C-7a) | 143.4 (C-7a); 148.2 (C-4') | 143.3 (C-7a); 149.9 (C-4') |
| 150-160 ppm | 153.9 (C-2) | 152.4 (C-2); 156.4 (C-2'); 157.6 (C-2'') | 150.9 (C-4''); 153.9 (C-2) | 151.1 (C-2); 155.0 (C-4'') |

Espectrometría de masas

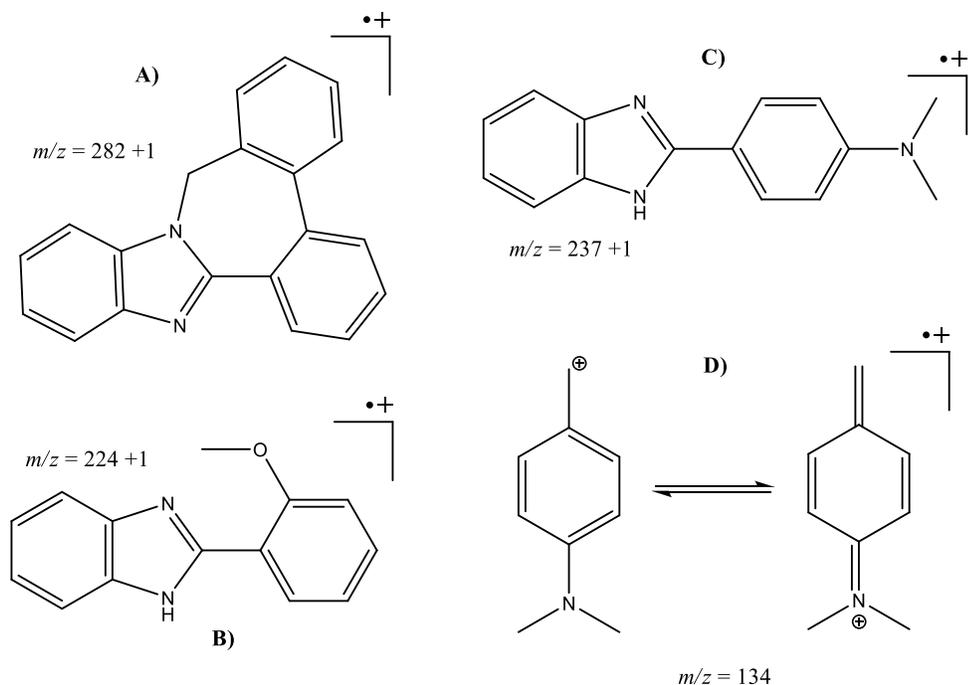
En el espectro de Masas de **23** hay 2 fragmentos, cuyo valor de m/z (% a.r.) [Asig] es 369 (100) [M+1]⁺ y 737 (75) [2M], donde el primer valor corresponde a la masa del compuesto deseado, al que se le suma una unidad debido a la captación de protones que puede darse durante la realización de la técnica DART, mientras que el segundo valor se adjudica

a un dímero de la molécula deseada, la cual es producto de factores como el uso de una gran cantidad de muestra al efectuar la técnica DART. El resto de los datos de la EM DART para los derivados de **A-D** se han depositado en la tabla 5.5.

Tabla 5-5 Fragmentos de EM DART asignadas a los diversos iones del análisis de los derivados de 21-24

| A | B | C | D |
|--------------------------------|--|--|--------------------------------|
| m/z (% a.r)[Asig] | m/z (% a.r)[Asig] | m/z (% a.r)[Asig] | m/z (% a.r)[Asig] |
| 569 (15) [2M + 1] ⁺ | 689 (25) [2M + 1] ⁺ | 371 (100) [M + 1] ⁺ | 737 (75) [2M] ⁺ |
| 285 (100) [M + 1] ⁺ | 345 (100) [M + 1] ⁺ | 238 (22) [M - H ₂ CC ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂] ⁺ . *** | 369 (100) [M + 1] ⁺ |
| | 283 (11) [M - 2(CH ₃ O) + 1] ⁺ . * | 134 (64) [H ₂ CC ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂] ⁺ . **** | |
| | 225 (95) [M - H ₂ CC ₆ H ₄ OCH ₃ + 2] ⁺ . ** | | |

* Los iones corresponden al Esquema 5-1 acorde a los incisos * → A), ** → B), *** → C) y **** → D).



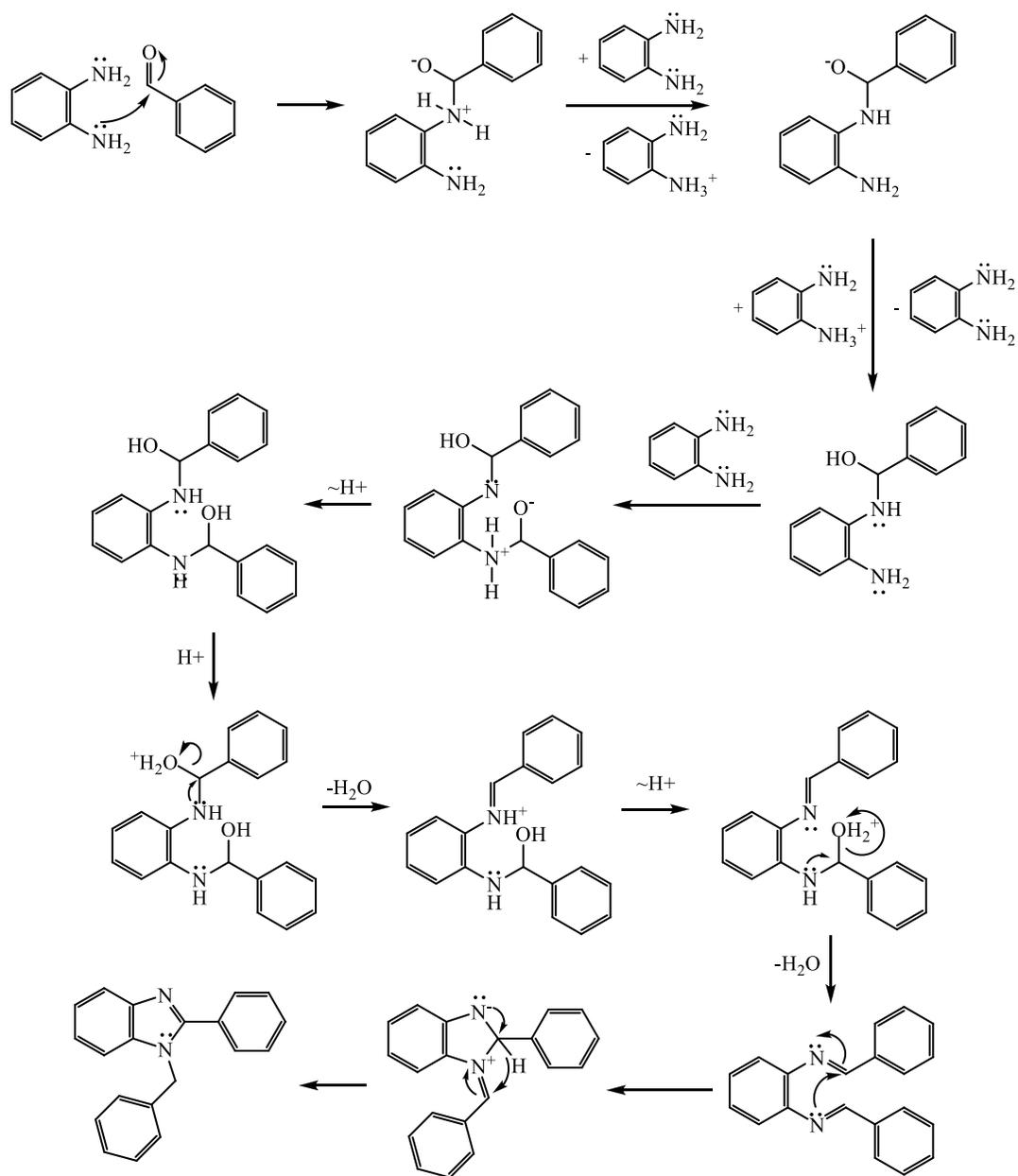
Esquema 5-1 Propuesta de estructura de fragmentos del espectro de masas de **23**

Mecanismo de reacción

Una vez analizada la evidencia espectroscópica obtenida, a continuación se propone el mecanismo de reacción para la obtención de los productos. Para generalizar el proceso, se describirá la propuesta para la formación de **21**.

Inicialmente, se propone una reacción de adición nucleofílica entre los grupos amino de la *o*-fenilendiamina con 2 equivalentes del grupo carbonilo del benzaldehído. La transferencia de electrones de los átomos de nitrógeno al enlace C-N, promueve la eliminación de 2 moléculas de agua y la formación de una doble imina, que es uno de los intermediarios que se han podido detectar en reacciones de síntesis de benzimidazoles. Posteriormente, un ataque nucleofílico intramolecular de un átomo de nitrógeno de un grupo imino al carbono de la otra

función imino, promueve el cierre del anillo imidazólico creando una entidad tipo zwitterión, en la que se promueve, al migrar la carga negativa del nitrógeno para formar un doble enlace C-N, la migración [1,3] de un hidruro que se adiciona al átomo de carbono bencílico en la posición 1, creando así el producto deseado.



Esquema 5-2 Formación del benzimidazol 1,2-disustituido.

Capítulo 6 Conclusiones

Se llevó a cabo la síntesis en un paso de 2-aril-1-arilmetil-1*H*-benzimidazoles, empleando el ultrasonido como fuente de energía obteniendo éstos en rendimientos moderados, la reacción se llevó a cabo en dos disolventes verdes, demostrando que son viables para llevar esta reacción. Los compuestos obtenidos fueron purificados por cromatografía preparativa y posteriormente se caracterizaron mediante técnicas de Espectroscopia de Infrarrojo (IR), RMN de ^1H y ^{13}C y Espectrometría de Masas.

Los bajos rendimientos obtenidos pueden atribuirse a que la irradiación ultrasónica no es lo suficientemente energética para llevar la reacción a término con un buen rendimiento.

Capítulo 7 Prospectivas

Debido a la capacidad que posee la radiación ultrasónica para desorber moléculas adsorbidas en materiales porosos, es decir, renueva la actividad catalítica de los sólidos; se propone la utilización de esta radiación como un auxiliar en la síntesis de benzimidazoles utilizando energía infrarroja como medio de calentamiento, etanol o una mezcla etanol:glicerol y cantidades catalíticas de arcilla bentonítica, que ha demostrado elevar el rendimiento de esta reacción cuando se utiliza como medio de reacción.

Capítulo 8 Referencias

- (1) Anastas, P. T.; Williamson, T. C. *Green Chemistry : An Overview*. **1996**.
- (2) Anastas, P.; Eghbali, N. *Green Chemistry: Principles and Practice*. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (1), 301–312.
- (3) Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. What Is a Green Solvent? A Comprehensive Framework for the Environmental Assessment of Solvents. *Green Chem.* **2007**, *9* (9), 927.
- (4) Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; Robert McElroy, C.; Sherwood, J. Tools and Techniques for Solvent Selection: Green Solvent Selection Guides. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, *4* (1), 7.
- (5) ISO 14040:2006 - Environmental management -- Life cycle assessment -- Principles and framework <https://www.iso.org/standard/37456.html> (accessed May 24, 2017).
- (6) Hahn-Hägerdal, B.; Galbe, M.; Gorwa-Grauslund, M. F.; Lidén, G.; Zacchi, G. Bio-Ethanol – the Fuel of Tomorrow from the Residues of Today. *Trends Biotechnol.* **2006**, *24* (12), 549–556.
- (7) McCluskey, A.; Robinson, P. J.; Hill, T.; Scott, J. L.; Edwards, J. K. *Green Chemistry*

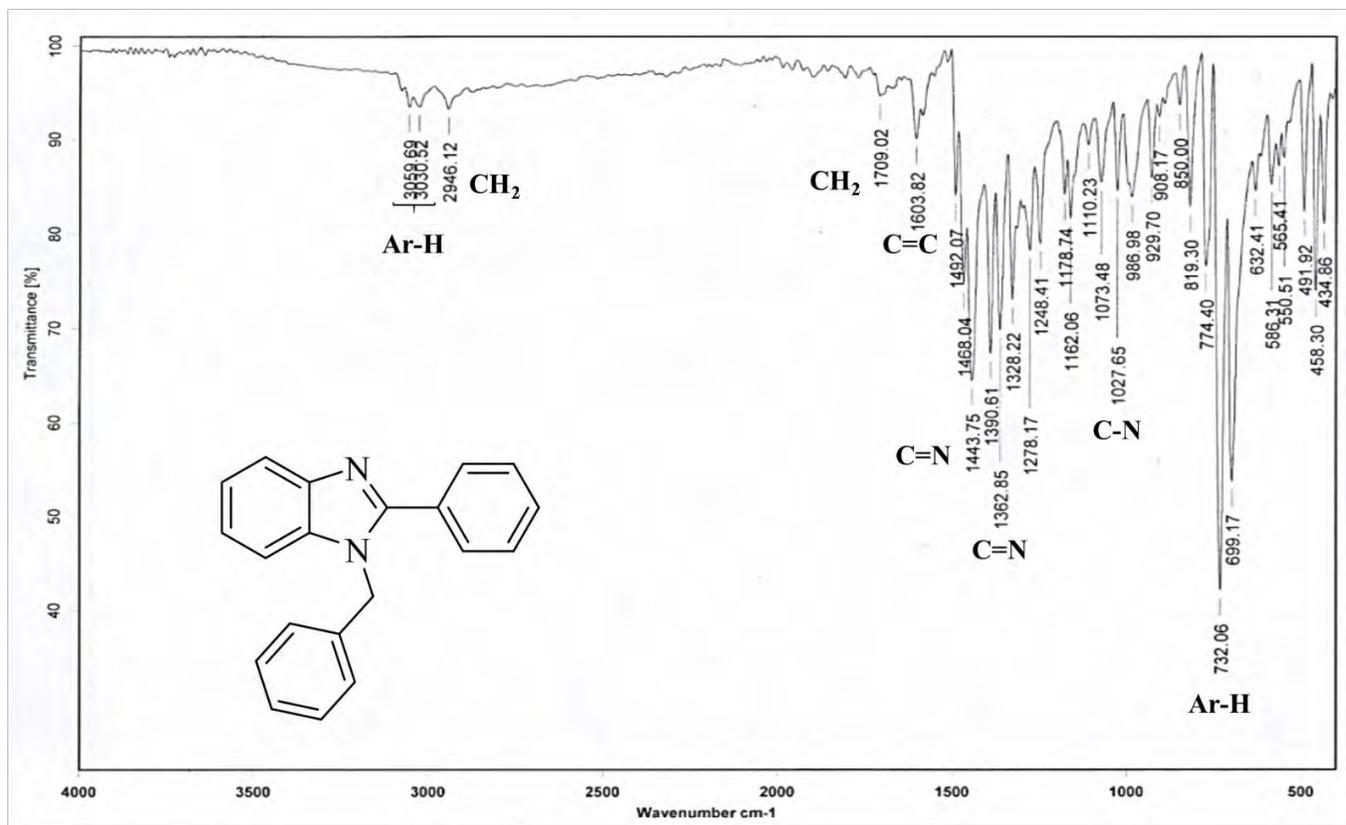
Approaches to the Knoevenagel Condensation: Comparison of Ethanol, Water and Solvent Free (Dry Grind) Approaches; 2002; Vol. 43.

- (8) Gu, Y.; Jérôme, F.; Wei, B.; Lopez, L.; Cosmo, A. Di; Pouilloux, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F.; Jérôme, F. Glycerol as a Sustainable Solvent for Green Chemistry. *Green Chem.* **2010**, *12* (7), 1127.
- (9) Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D. Catalyst-Free Synthesis of Benzodiazepines and Benzimidazoles Using Glycerol as Recyclable Solvent. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (32), 4132–4136.
- (10) Mason, T. J. Ultrasound in Synthetic Organic Chemistry. **2000**, *26*, 443–451.
- (11) Cella, R.; Stefani, H. A. Ultrasound in Heterocycles Chemistry. *Tetrahedron* **2009**, *65* (13), 2619–2641.
- (12) Alder, J. F.; McCallum, J. J. Piezoelectric Crystals for Mass and Chemical Measurements. A Review. *Analyst* **1983**, *108* (1291), 1169–1189.
- (13) Wu, T. Y.; Guo, N.; Teh, C. Y.; Hay, J. X. W. Advances in Ultrasound Technology for Environmental Remediation. **2013**.
- (14) Tumelty, D.; Cao, K.; Holmes, C. P. Traceless Solid-Phase Synthesis of Substituted Benzimidazoles via a Base-Cleavable Linker. **2001**, No. d, 1–8.

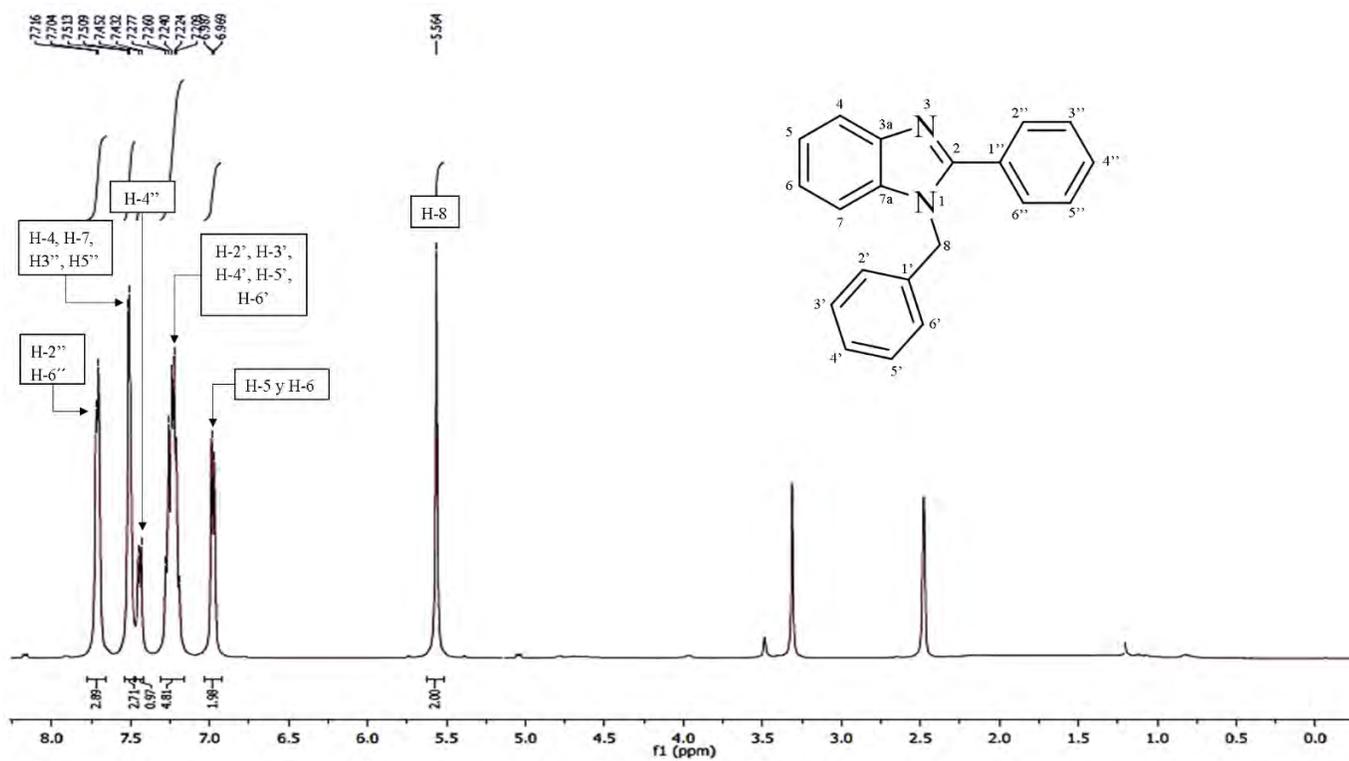
- (15) Townsend, L. B.; Wise, D. S. The Synthesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles. *Parasitol. Today* **1990**, *6* (4), 107–112.
- (16) E. C. Wagner and W. H. Millett. BENZIMIDAZOLE. *Org. Synth.* **1939**, *19*, 12.
- (17) Shriner, R. L.; Upson, R. W. Bis-Benzimidazoles from Dibasic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63* (8), 2277–2278.
- (18) Khalili, S. B.; Sardarian, A. R. KF/Al₂O₃: An Efficient Solid Heterogeneous Base Catalyst in One-Pot Synthesis of Benzimidazoles and Bis-Benzimidazoles at Room Temperature. *Monatshefte fur Chemie* **2012**, *143* (5), 841–846.
- (19) Pinder, J. L.; Davis, R. E.; Charrier, J. D. A Facile, One-Pot Procedure for the Formation of Benzimidazoles from Esters Using DABAL-Me₃, an Air Stable Source of AlMe₃. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (35), 4853–4855.
- (20) Dekhane, D. V.; Pawar, S. S.; Gupta, S. V.; Shingare, M. S.; Thore, S. N. Lithium Bromide Catalyzed Solvent Free Method for Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles and Imidazopyridines. *Chinese Chem. Lett.* **2010**, *21* (5), 519–523.
- (21) Bommegowda, Y. K.; Lingaraju, G. S.; Thamas, S.; Vinay Kumar, K. S.; Pradeepa Kumara, C. S.; Rangappa, K. S.; Sadashiva, M. P. Weinreb Amide as an Efficient Reagent in the One Pot Synthesis of Benzimidazoles and Benzothiazoles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (21), 2693–2695.

- (22) Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. Heteropolyacids as Heterogeneous and Recyclable Catalysts for the Synthesis of Benzimidazoles. *Catal. Commun.* **2008**, *9* (4), 504–507.
- (23) Maraš, N.; Kočevar, M. Boric Acid-Catalyzed Direct Condensation of Carboxylic Acids with Benzene-1,2-Diamine into Benzimidazoles. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94* (10), 1860–1874.
- (24) HÖLLJES, E. L.; WAGNER, E. C. SOME REACTIONS OF NITRILES AS ACID ANAMMONIDES¹. *J. Org. Chem.* **1944**, *09* (1), 31–49.
- (25) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Nejati, A. Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazoles, 2-Substituted Benzimidazoles and 2-Substituted Benzothiazoles in SDS Micelles. *Green Chem.* **2010**, *12* (7), 1237.

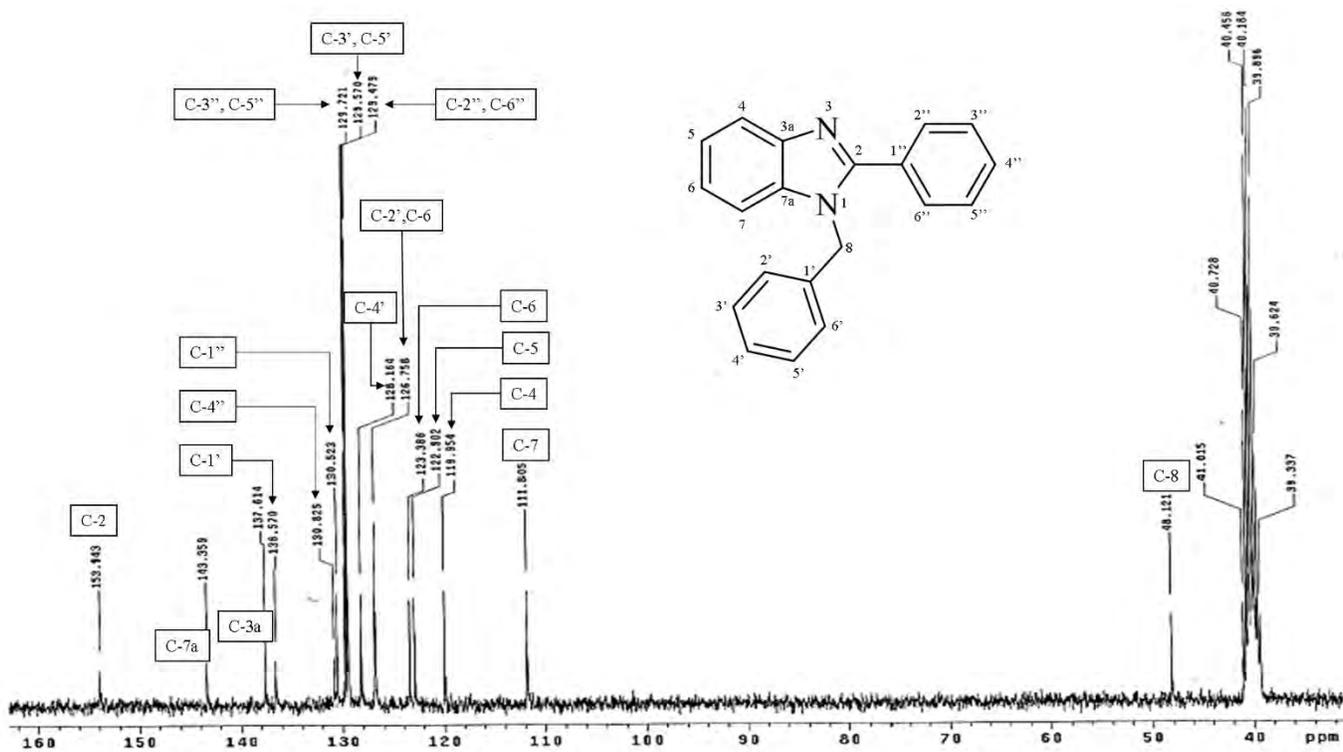
Capítulo 9 Espectros



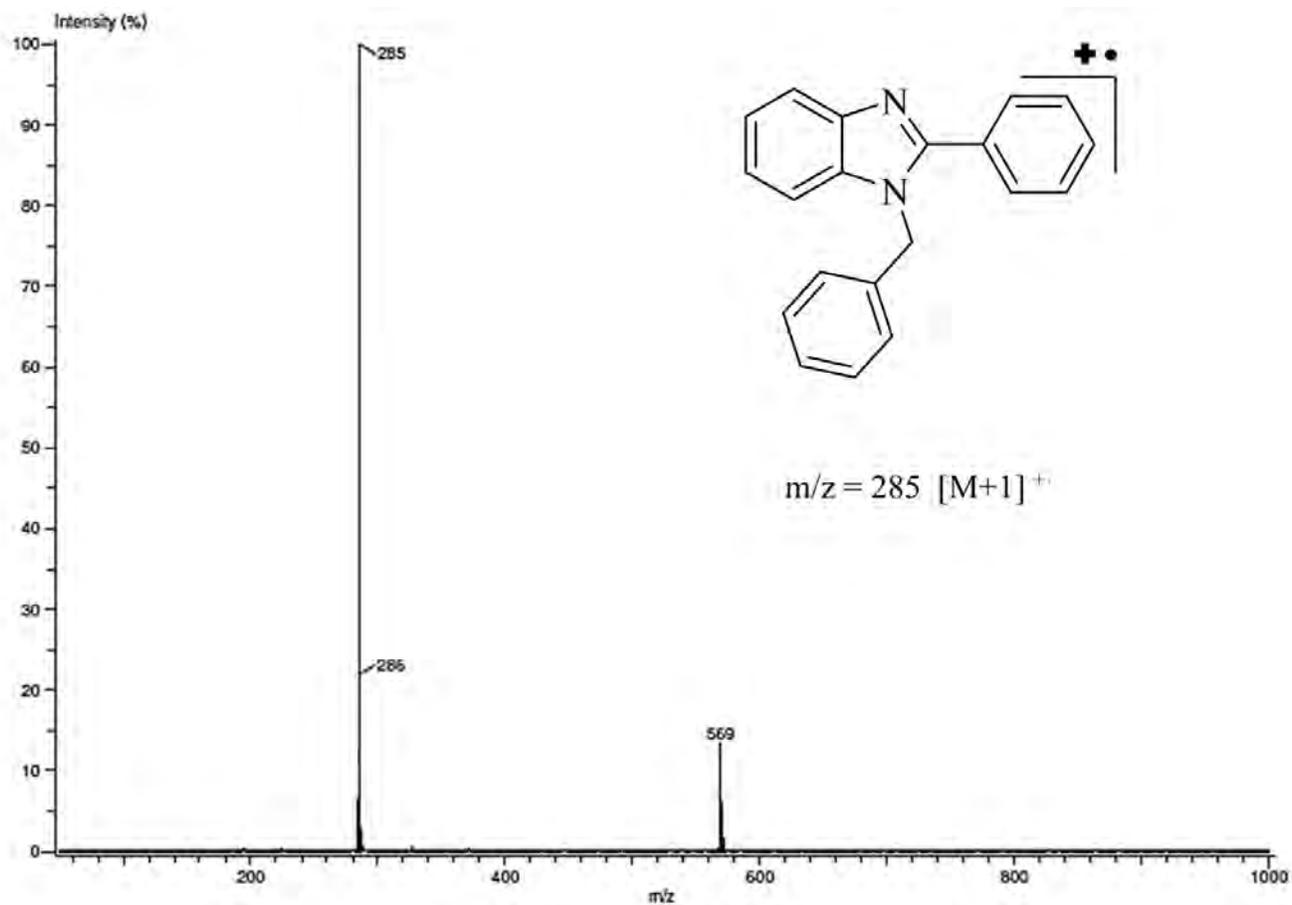
Espectro 9.1 Espectro de Infrarrojo del 2-fenil-1-bencil-1H-benzimidazol



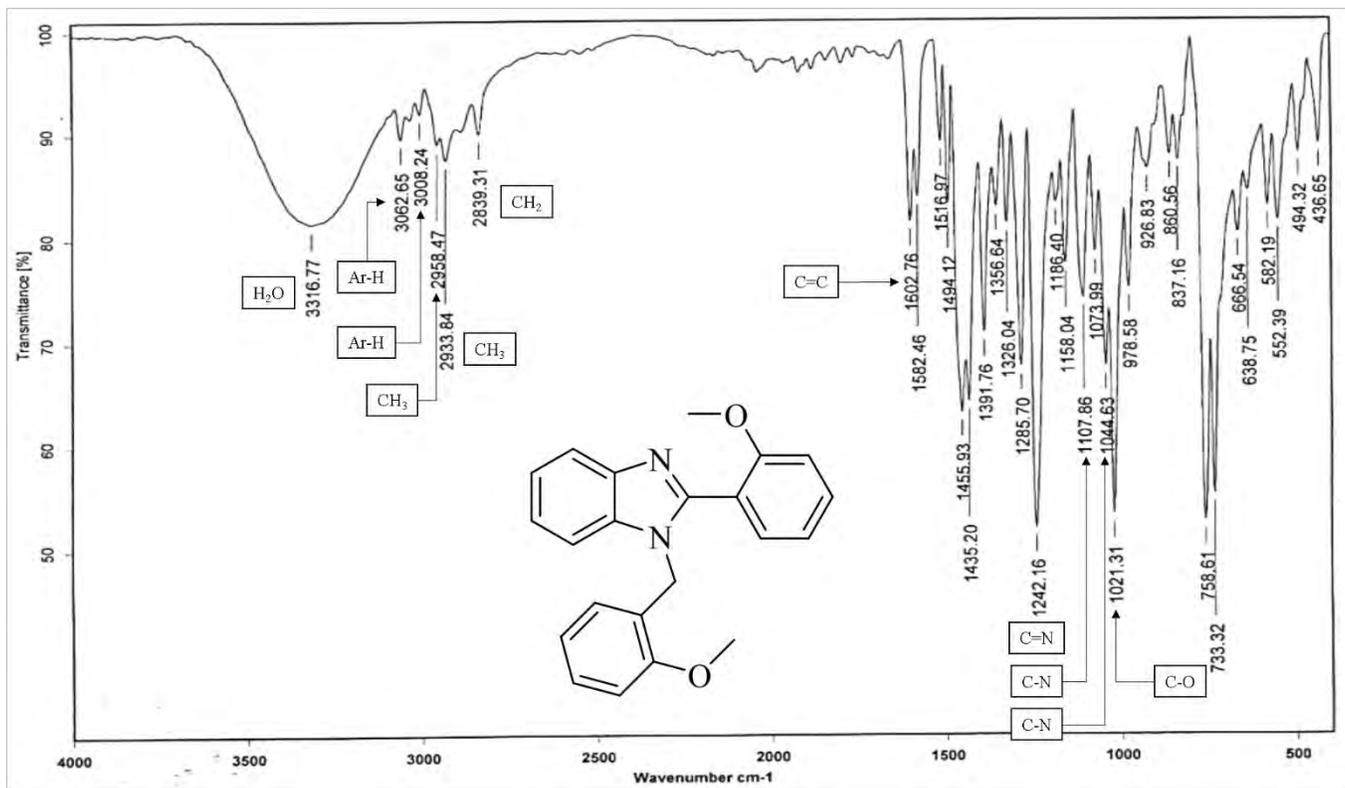
Espectro 9.2 Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) del 2-fenil-1-bencil-1H-benzimidazol



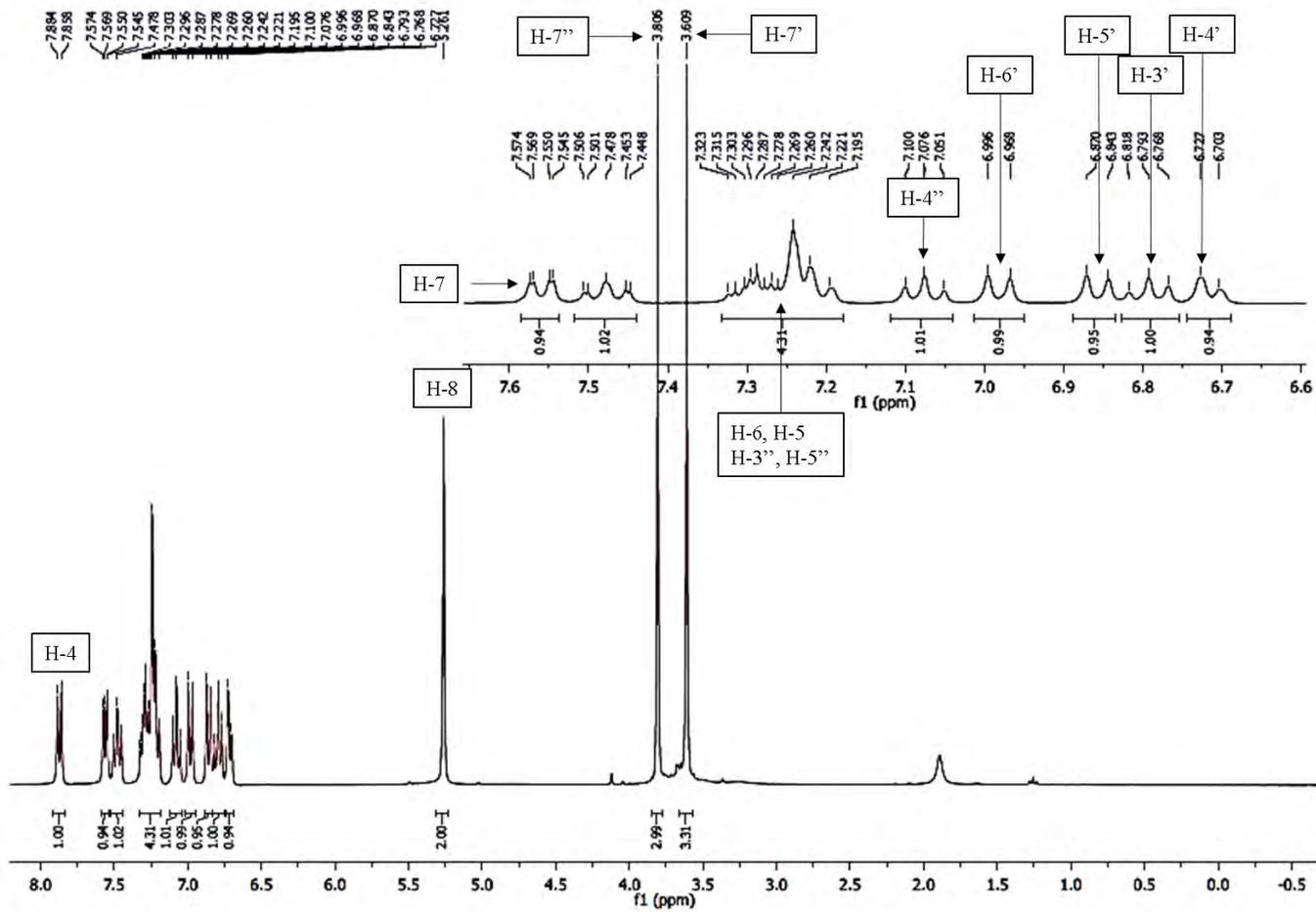
Espectro 9.3 Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) del 2-fenil-1-bencil -1*H*-benzimidazol.



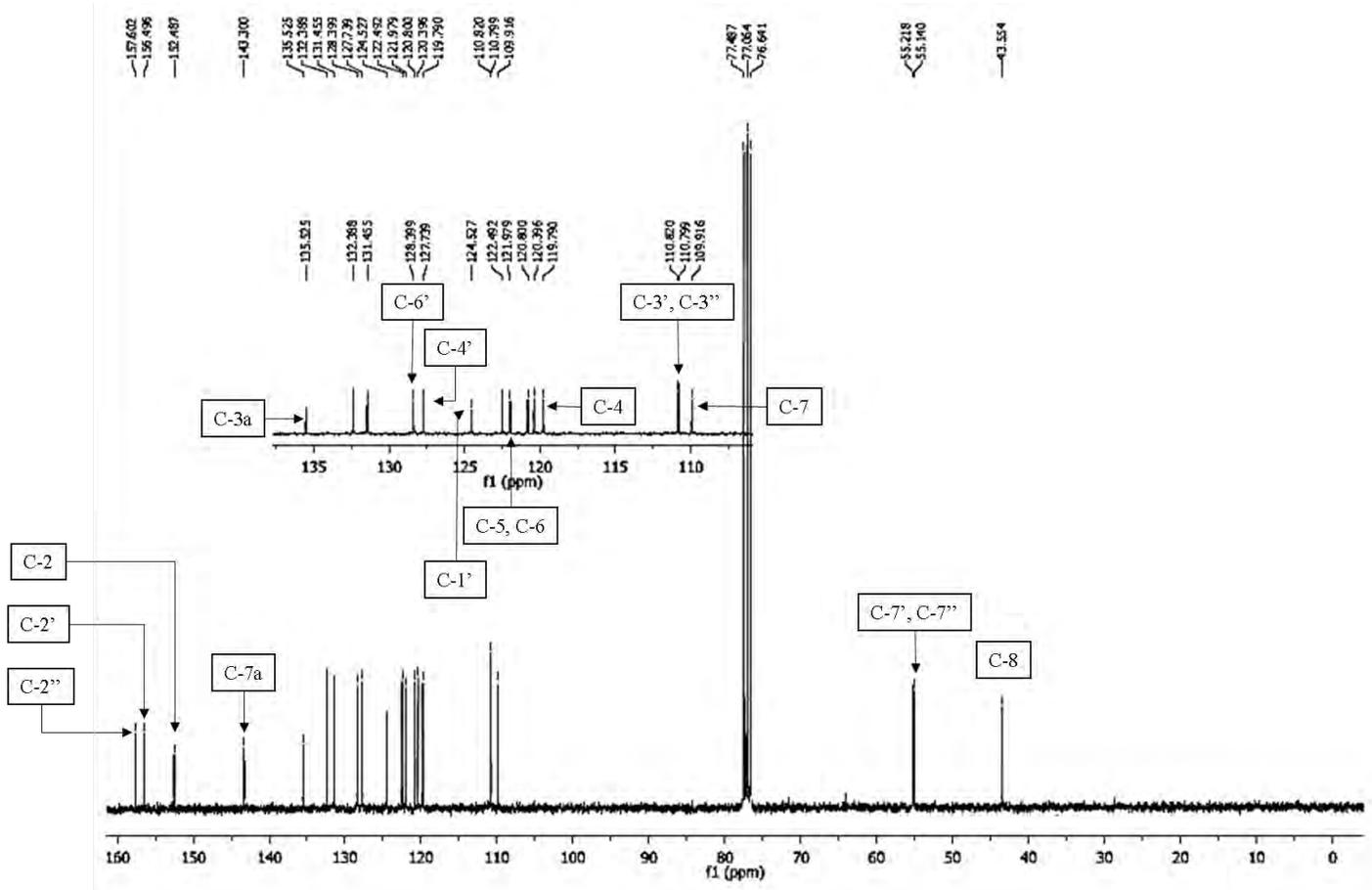
Espectro 9.4 Espectro de Masas del 2-fenil-1-bencil-1H-benzimidazol



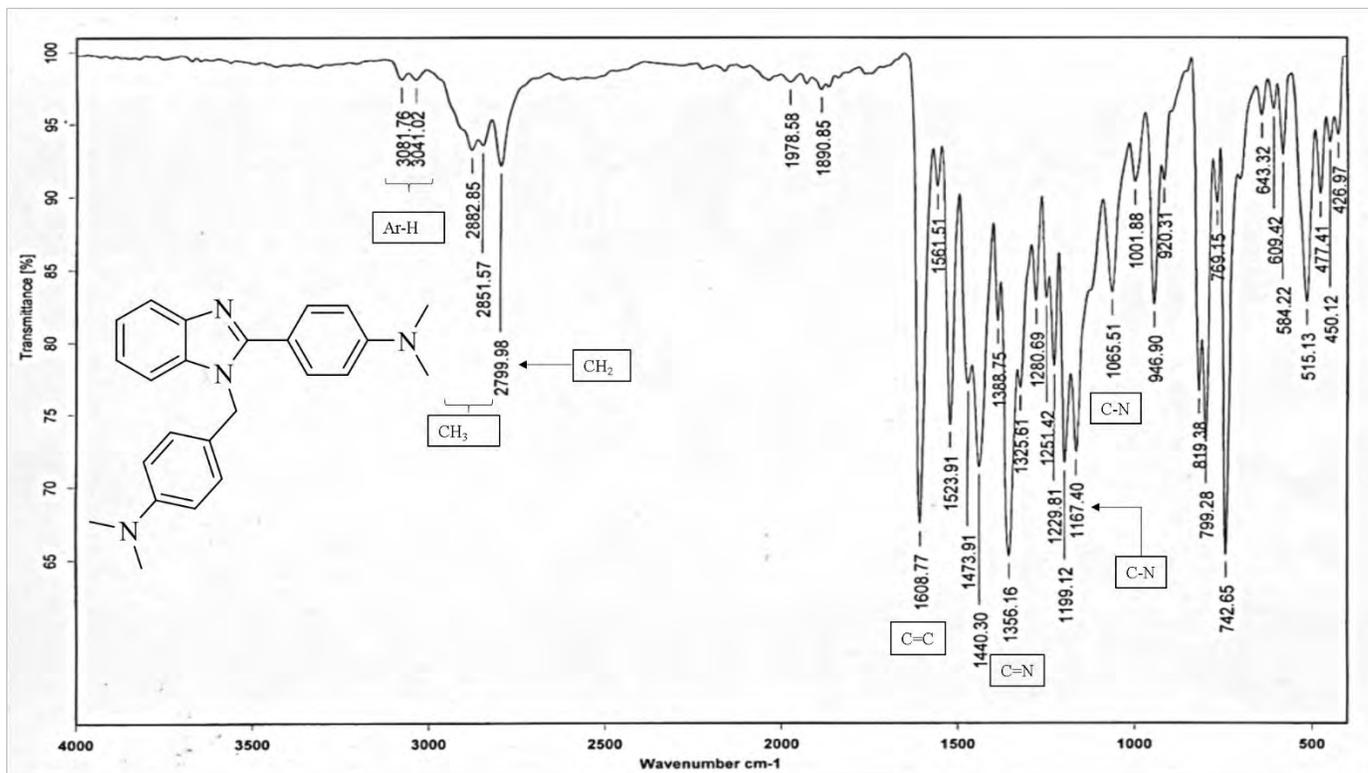
Espectro 9.5 Espectro de Infrarrojo del 1-(2-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1H-benzimidazo



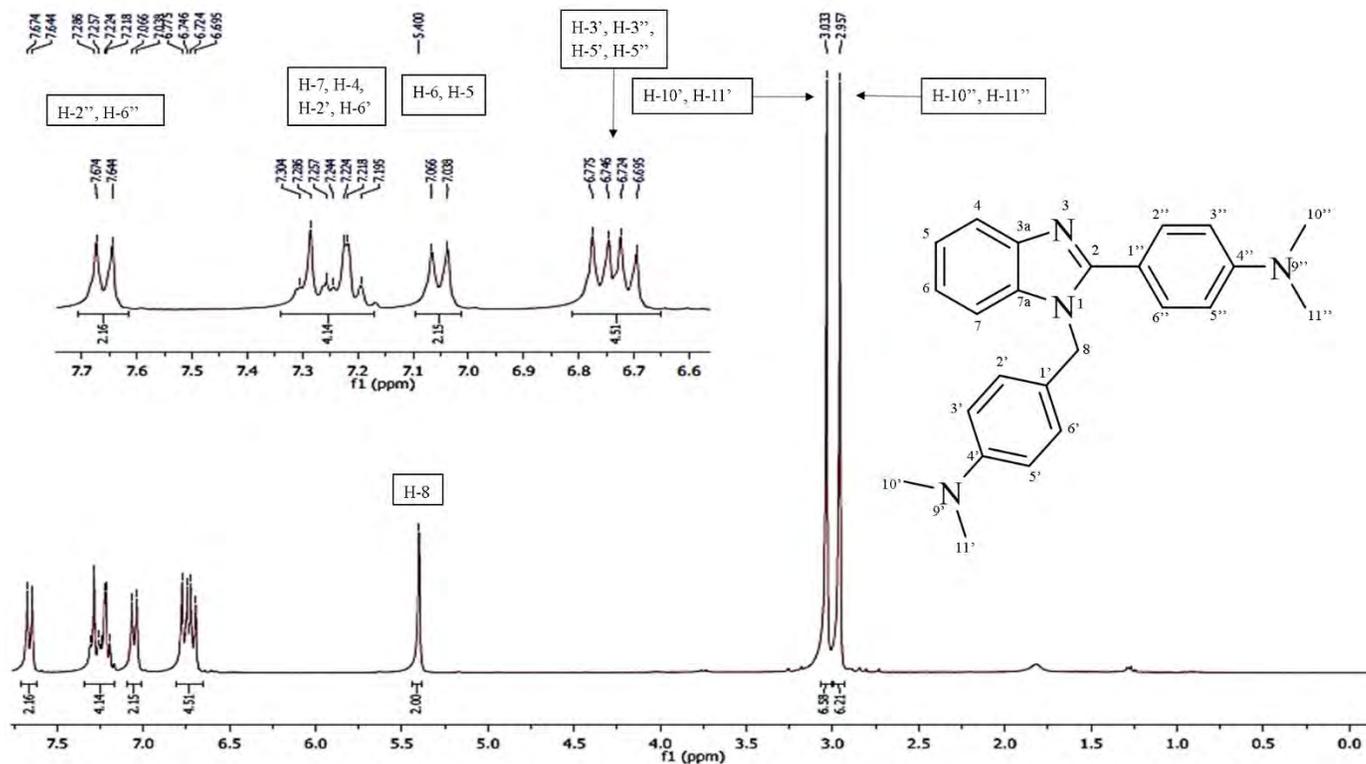
Espectro 9.6 Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del 1-(2-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1H-benzimidazol



Espectro 9.7 Espectro de RMN 13C (75 MHz, DMSO-d₆) del 1-(2-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1H-benzimidazol.

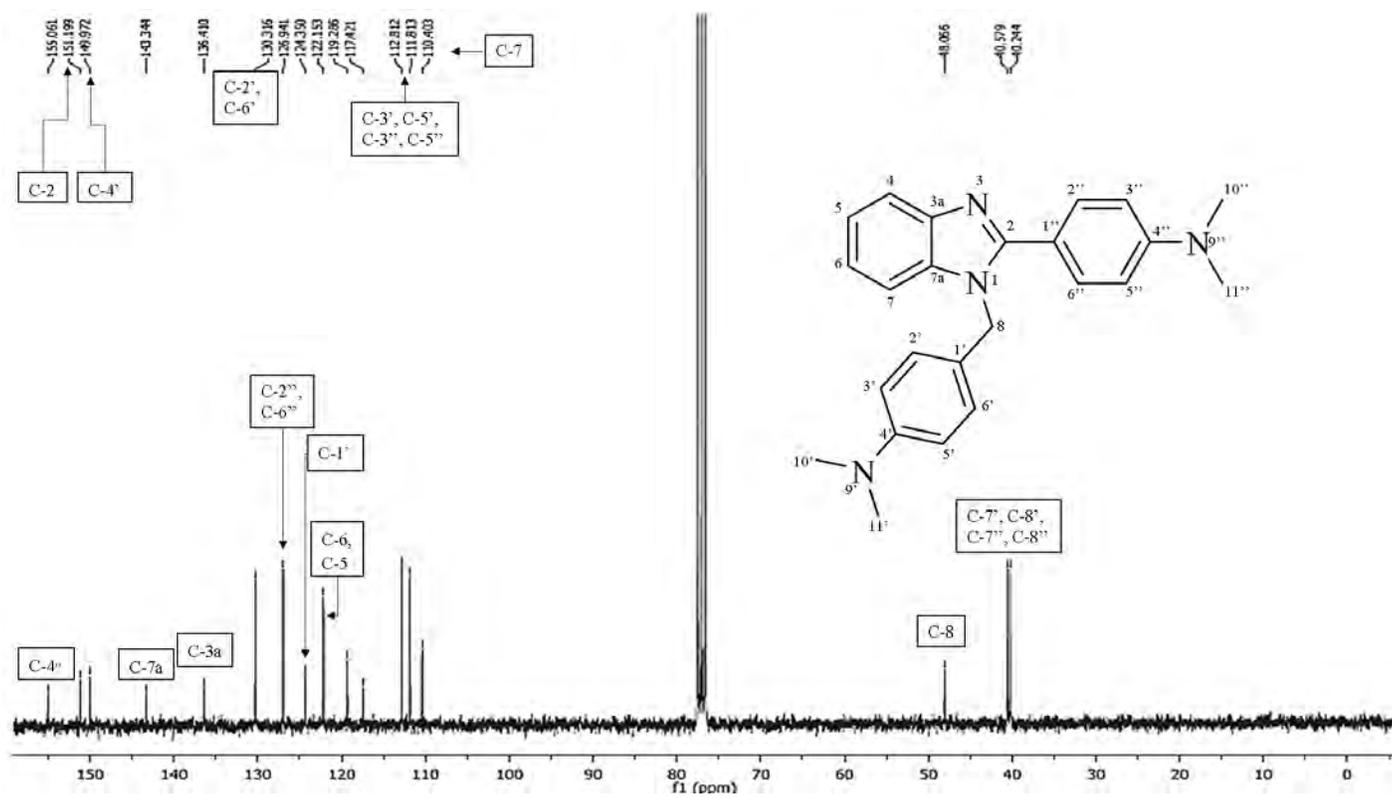


Espectro 9.8 Espectro de Infrarrojo del 1-(4-dimetilaminobencil)-2-(4-dimetilaminofenil)-1H-benzimidazol

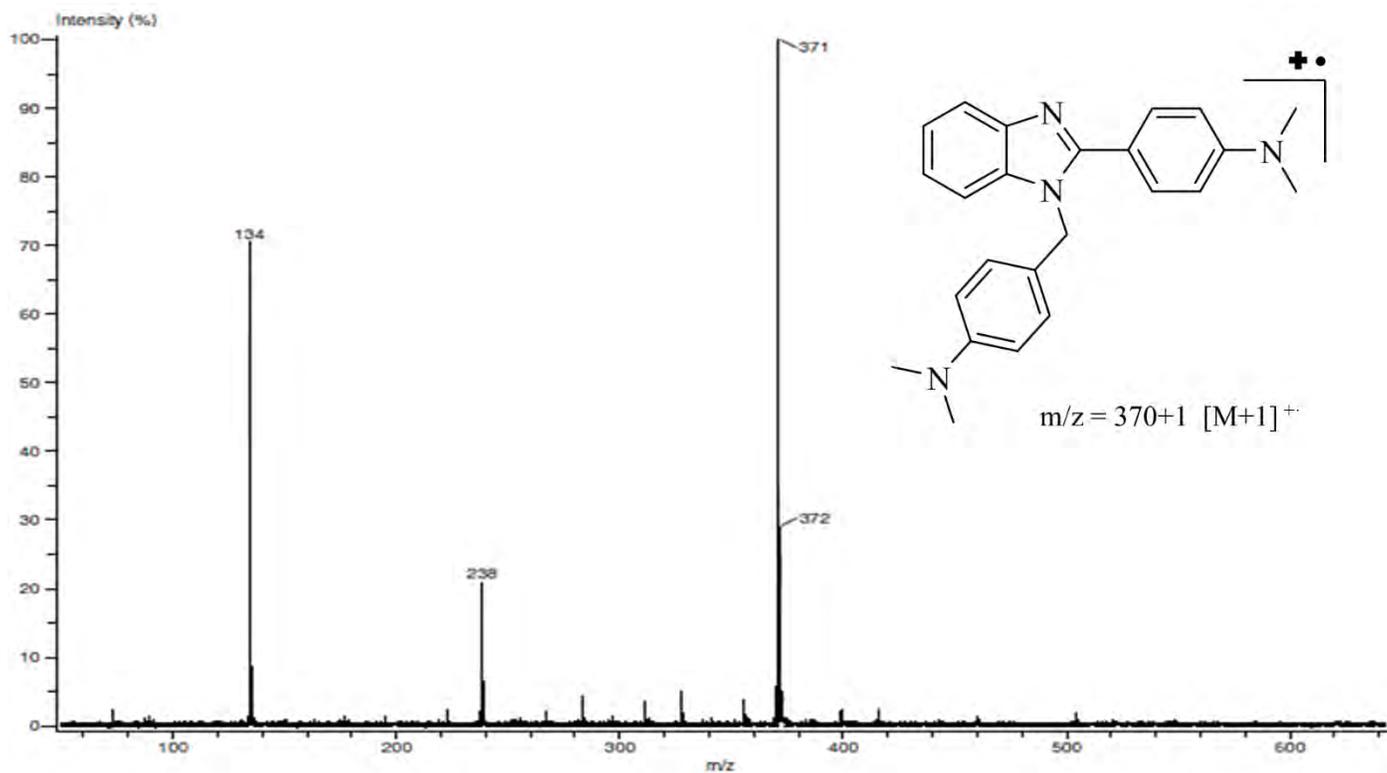


Espectro 9.9 Espectro de RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) del 1-(4-dimetilaminobencil)-2-(4-dimetilaminofenil)-

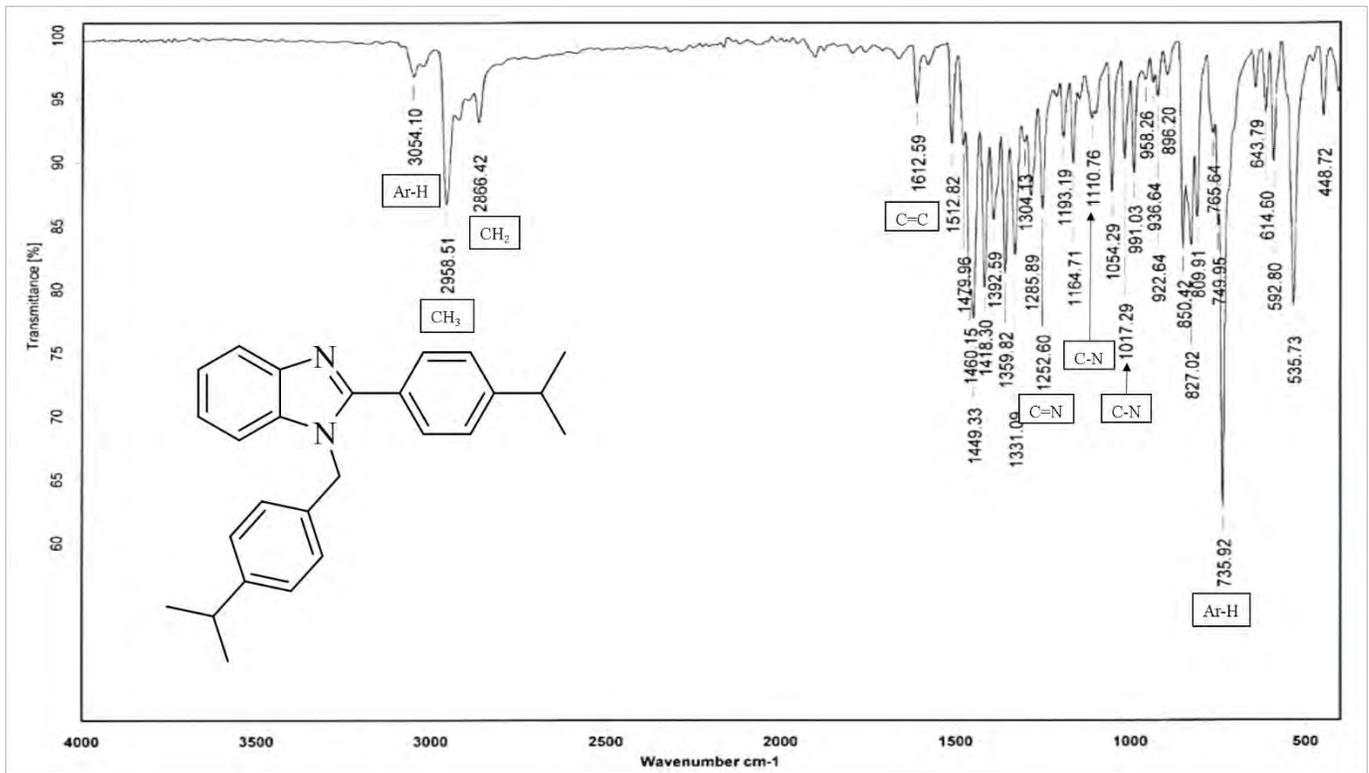
1H-benzimidazol



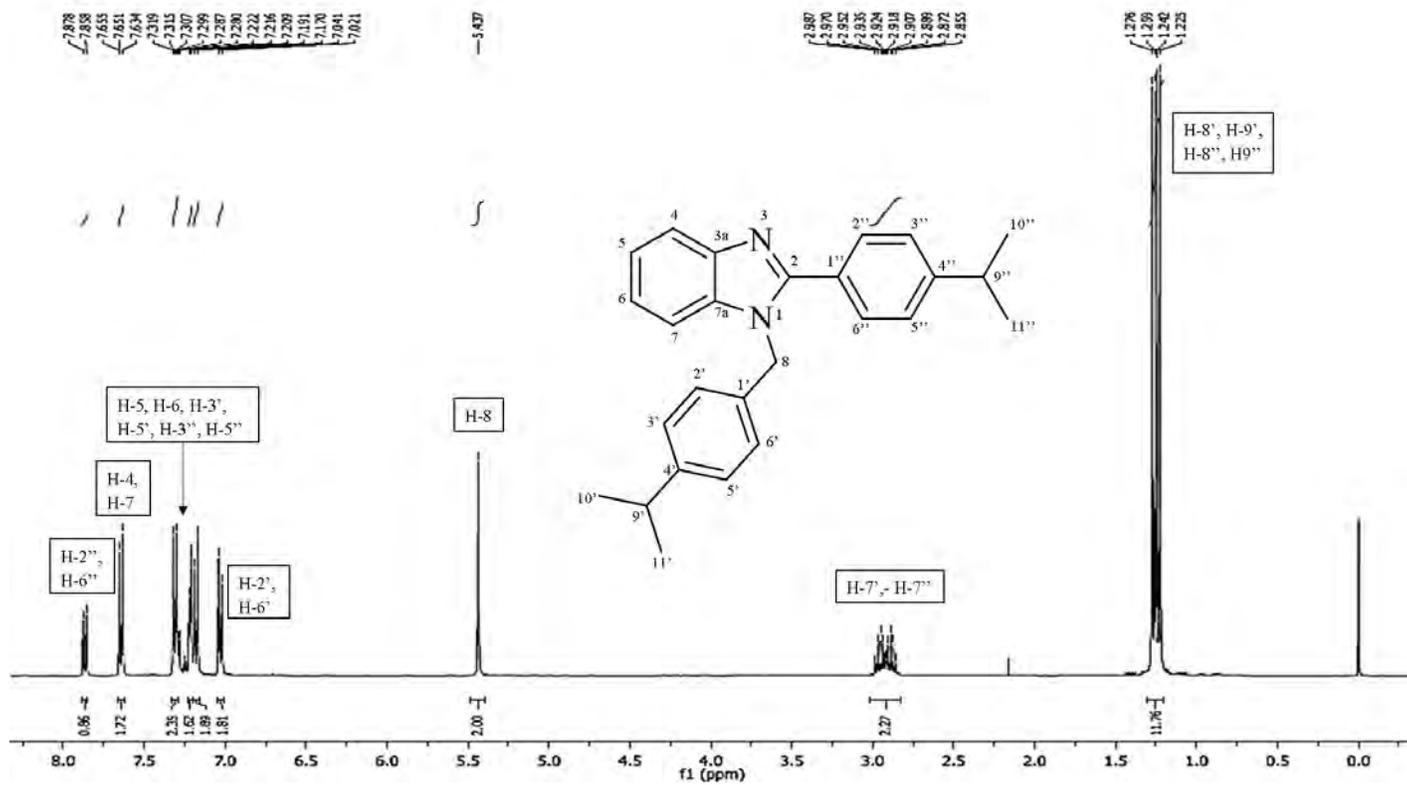
Espectro 9.10 Espectro de RMN 13C (75 MHz, CDCl3) del 1-(4-dimetilaminobencil)-2-(4-dimetilaminofenil)-1H-benzimidazol



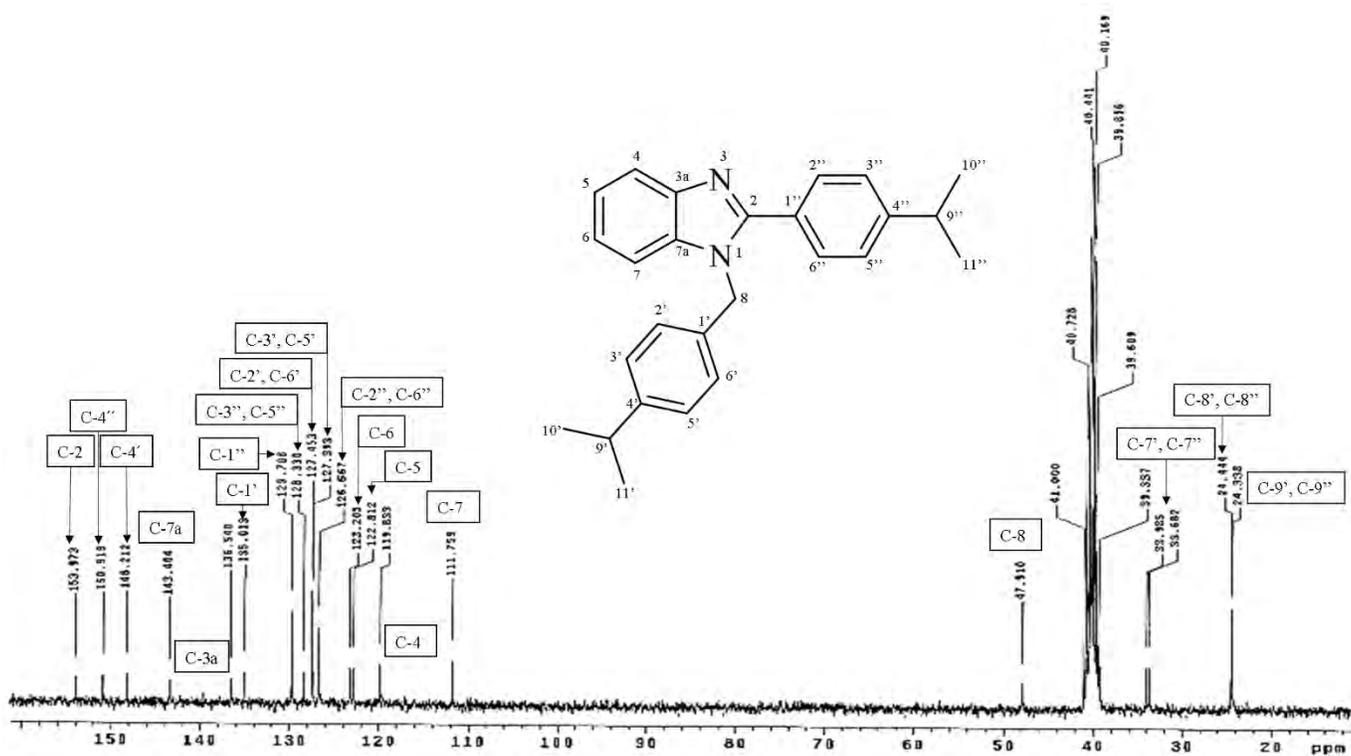
Espectro 9.11 Espectro de Masas del 1-(4-dimetilaminobencil)-2-(4-dimetilaminofenil)-1H-benzimidazol



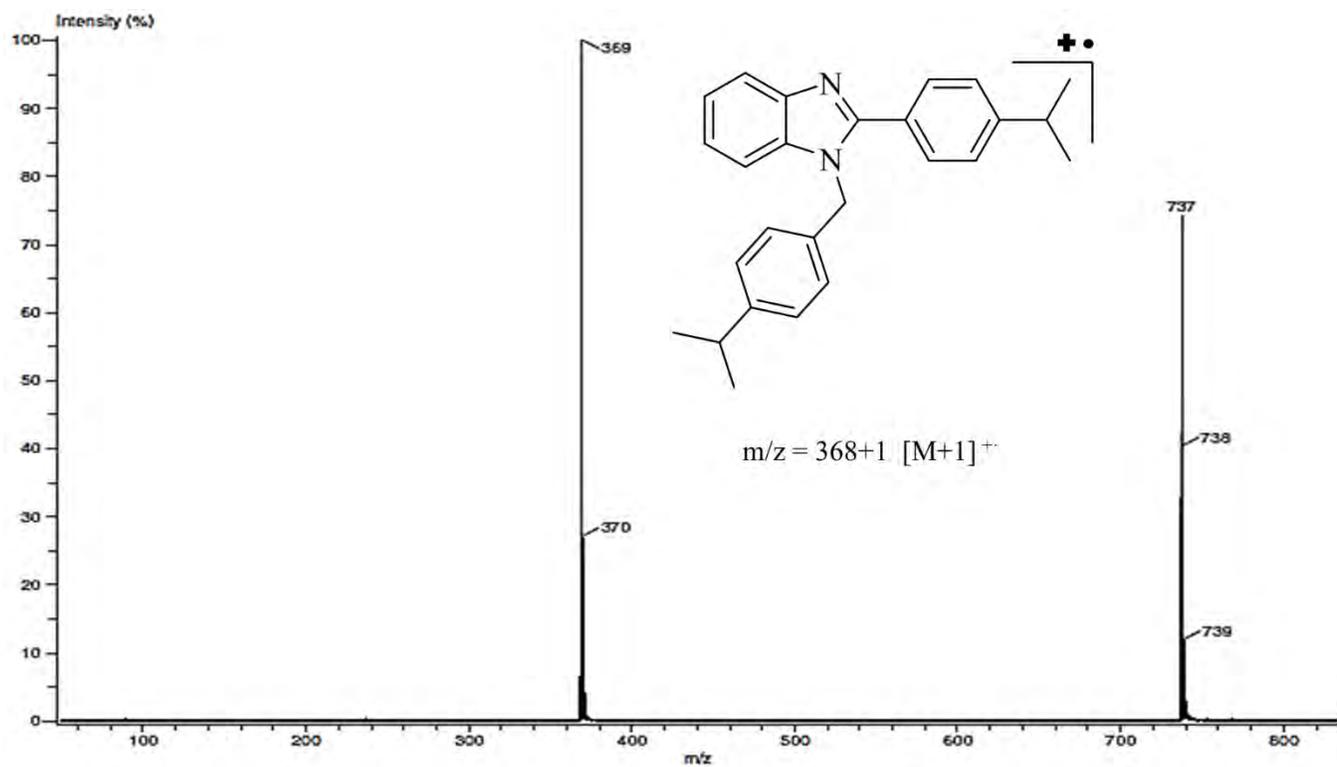
Espectro 9.12 Espectro de Infrarrojo del 1-(4-isopropilbencil)-2-(4-isopropilfenil)-1H-benzimidazol



Espectro 9.13 Espectro de RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) del 1-(4-isopropilbencil)-2-(4-isopropilfenil)-1H-benzimidazol



Espectro 9.14 Espectro de RMN 13C (75 MHz, DMSOd6) del 1-(4-isopropilbencil)-2-(4-isopropilfenil)-1H-benzimidazol



Espectro 9.15 Espectro de Masas del 1-(4-isopropilbencil)-2-(4-isopropilfenil)-1*H*-benzimidazol