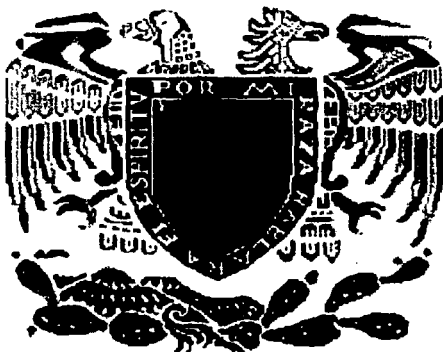


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

“Síntesis y Espectrometría de Masas de derivados

**5-[(o-; m-; p-)R-Substituido-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Ester
del Ácido Carbámico.- [Fenbendazol-Tiofenil-Substituido]”.**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
I N G E N I E R O
Q U Í M I C O
P R E S E N T A
MAXIMILIANO SANTIBÁÑEZ GUTIÉRREZ**

MÉXICO, D.F.

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 Profesor: **Cortés Cortés Eduardo**
Vocal Profesor: **Villanueva González Pedro**
Secretario Profesor: **Hernández Ortega Simón**
1 er Suplente Profesor: **Ivanovna Klimova Elena**
2 do. Suplente Profesor: **Chávez Espín Juana Judith**

Sitio donde se desarrollo el tema:
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.

Asesor del tema:



DR. Eduardo Cortés Cortés

Sustentante:



Maximiliano Santibáñez Gutiérrez

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Historia de los Benzimidazoles	4
3. MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS	10
3.1 Resonancia Magnética Nuclear	11
3.2 Espectroscopia de Infrarrojo	16
3.3 Espectroscopia de masa	19
4. OBJETIVOS	22
5. PARTE EXPERIMENTAL	23
5.1 Ruta de síntesis	24
5.2 Metodología Experimental	26
6. RESULTADOS	30
6.1 Rendimientos y características físicas	31
6.2 Espectroscopia de I.R.	33
6.3 RMN- ¹ H	34
6.4 RMN- ¹³ C	35
6.5 Espectrometría de Masas	36
7. CONCLUSIONES	53
7.1 Espectros de I.R.	54
7.2 Espectros de R.M.N.	61
7.3 Espectros de E.M.	66
8. BIBLIOGRAFÍA	88

Dedicada a mi madre y mi padre, por todo el amor que me han dado gracias, a cada uno de mis hermanos por el apoyo que recibo en cada una de sus miradas y sonrisas, a la familia Gutiérrez gracias.

Para Adriana gracias por soportarme hasta el último momento, por todas las terapias, cuentos de hadas, duendes y fantasmas que alegraron mi vida, y por esa gran persona que tiene y uno desea, tener para siempre gracias, a su amiga Nelly por la paciencia de mis arrebatos y locuras pasionales.

A la Familia Martínez, por el enorme cariño que me han dado y por aceptarme todos los días en esta familia. A la tía por las buenas pláticas y su gran humanidad. A mi amigo José Roberto por...nosé quiso que se le nombrara aparte.

Para Raúl Salazar gracias por ese carisma, amistad, gran persona, por los juegos y por la oportunidad de trabajar contigo en este proyecto.

Para Pedro que siempre escucha, por tu comprensión, amistad o que se yo por todo, gracias.

Al buen Humor de Oliver, Margarita, Patricia a cada uno gracias por su amistad. En memoria de mi amiga **Jeimy**, el cielo tiene una estrella más y aquí brillas por tu ausencia, se te extraña.

A la Sra. Belén, Sra. Blanca, Arturo y Enrique por paciencia y mostrarme que nada es imposible pero más cuando se puede.

A mis amigos, Guillermo, Gerardo, Evaristo y sus familias, por los buenos juegos en mi colonia y su gran amistad de la cual gozo. A mis compañeros Karla, Sandra, Miryam, Ana, Raúl, Isidro, Ariel, Carlos, Verónica, Emilio, Gabriela, Tamara, Edith, Cristina por todas las ideas y buenas vibras durante el desarrollo de esta tesis que de no ser así esta tesis sería otra. Al Dr. Cortés y Dra. Mellado por su apoyo y su infinita paciencia en esta tesis gracias.

INTRODUCCIÓN

Algunos de los problemas que esta enfrentando la sociedad urbana en la actualidad son las enfermedades relacionadas con los parásitos, la resistencia que tiene algunos de estos parásitos a ciertos medicamentos, las enfermedades que causan; así como la poca efectividad de los compuestos ha llevado a la síntesis de nuevos fármacos.

El presente trabajo forma parte de un programa de estudio, dirigido hacia la síntesis de nuevos derivados antiparasitarios y la determinación de sus estudios espectroscópicos. Dada la importancia que tienen estos fármacos a nivel clínico, se pretende obtener benzimidazoles con mayor actividad selectividad y con menores efectos secundarios; en este trabajo se desarrollo una nueva ruta de síntesis para la obtención de derivados 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Éster del Ácido Carbámico-[Febendazol-Tiofenil-Substituido], y fueron caracterizados por Espectrometría de Masas de baja y alta resolución (EM) con experimentos de colisión induciendo disociación (CID); Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C (RMN ^1H , RMN ^{13}C) con experimentos bidimensionales e Infrarrojo (IR).

ANTECEDENTES

2.1 HISTORIA DE LOS BENZIMIDAZOLES

Los benzimidazoles son estructuras que contienen un anillo bencénico fusionado a un anillo de imidazol (1950)¹. Los benzimidazoles son substratos que pueden actuar como inhibidores en la biosíntesis de ácidos nucleicos, la relativa facilidad de síntesis y el bajo costo los hace atractivos como agentes potencialmente farmacológicos².

Los benzimidazoles tienen un átomo de hidrógeno unido al nitrógeno en posición uno y tautomerizan rápidamente. Este tautomerismo es igual al que se encuentra en imidazoles y compuestos relacionados³, (Figura No. 1).



Figura No.1

Los benzimidazoles comenzaron a sintetizarse a partir de *o*-arilendiaminas con ácidos carboxílicos (síntesis de Phillips). El uso del ácido clorhídrico acuoso para este tipo de síntesis solo era práctico para benzimidazoles con sustituyentes 2-alquilo, los derivados 2-arilo se obtienen con muy bajo rendimiento bajo condiciones más drásticas. Esta problemática era más marcada cuando la *o*-arilendiamina se encontraba sustituida en su anillo por grupos electrodonadores o electroattractores.

El uso de ácido polifosfórico como un catalizador más conveniente y efectivo para efectuar tales reacciones fue muy importante ya que la síntesis de 2-alkil y 2-aril con sustituyentes en el anillo bencénico del benzimidazol pudo efectuarse (Figura No. 2).

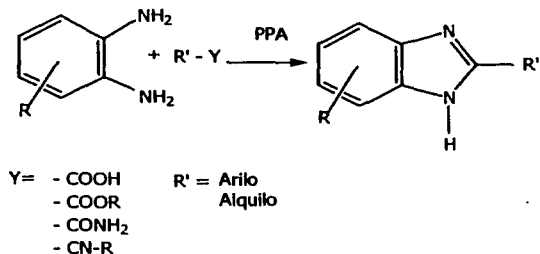


Figura No.2

Por lo tanto de este modo se llevó a cabo la ruta de síntesis del primer antihelmíntico de tipo comercial llamado Tiabendazol⁴ (Figura No.3).

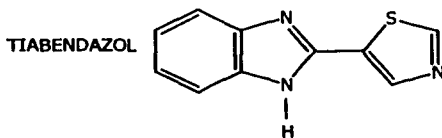


Figura No.3

El Tiabendazol, fue el primer antihelmíntico de alta eficacia de amplio espectro que desde su introducción, como producto comercial, impulsó la búsqueda de benzimidazoles con espectro de actividad más amplio y mayor efectividad.

Se observó que los benzimidazoles como el febendazol⁵, el oxfendazol⁶ y el albendazol⁷ tienen gran eficacia contra parásitos pulmonares e inhiben las etapas larvianas de ostertagia ostertagi (Figura No. 4).

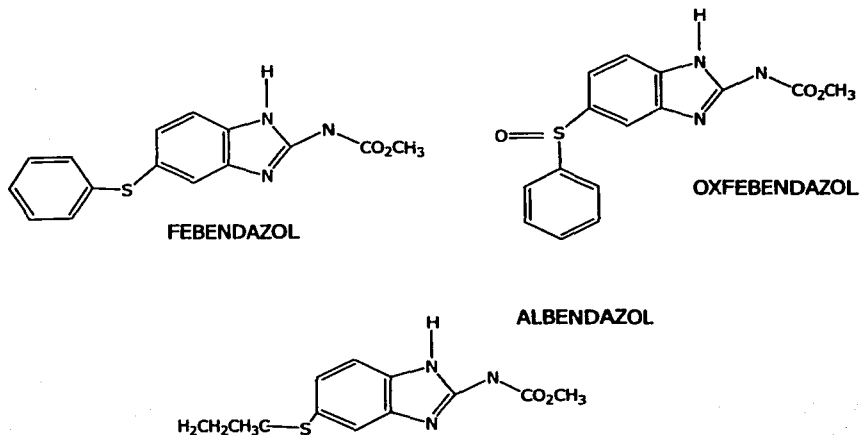


Figura No.4

En 1986 un derivado de benzimidazol el luxabendazol⁸ (Figura No. 5) con actividad contra nematodos, cestodos y trematodos se comercializó en Sudáfrica por primera vez.

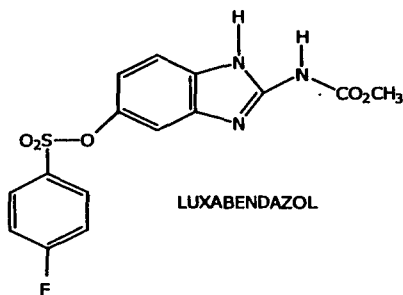


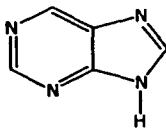
Figura No.5

Las infecciones producidas por helmintos tanto en humanos como en animales son de gran interés médico y económico en todos los países en desarrollo. Se estima que en los humanos existe entre 800-1000 millones de individuos infectados con *ascaris lumbricoides*; entre 700-900 millones con *anclostoma duodenale*; alrededor de 500 millones con *trichuris trichura* y 300 millones con filariasis; así como 200 millones con esquistosomiasis. Teniendo un mercado cautivo superior a los 300 millones de dólares⁹ anuales en el tratamiento de estas infecciones.

Todos los benzimidazoles tienen un modo similar de acción y diferencias en la eficacia de la droga contra grupos de parásitos. Esta diferencia podría deberse al bioaprovechamiento de la droga dentro del animal huésped.

Los estudios para investigar el modo de acción de los benzimidazoles están concentrados en las propiedades antimitóticas de algunos miembros de este grupo.

La estructura general de los benzimidazoles sugiere que éstos, probablemente intervienen con reacciones que involucran grupos semejantes a las purinas (Figura No.6). Cuando los benzimidazoles que interactúan con enzimas metabólicas en parásitos el efecto total de la droga se debe a la disminución del adenosintrifosfato (ATP) disponible para el parásito y por lo tanto es capaz de mantener su situación dentro del animal huésped.

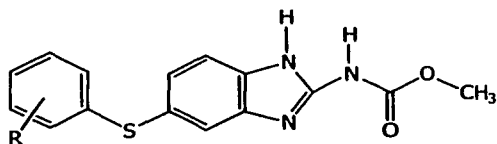


PURINA

Figura No.6

Se ha encontrado que los benzimidazoles inhiben la síntesis de la glucosa y esta inhibición se considera irreversible, una disminución de la vía de aminoácidos y ácidos grasos.

Tomando en cuenta la importancia que han cobrado a nivel mundial los derivados de benzimidazoles como antihelmínticos para el tratamiento en humanos y animales; se considera de gran importancia llevar a cabo la síntesis de derivados de 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico-[Febendazol-Tiofenil-sustituído] (Figura No.7).



R
H
o-NH₂
m-Cl
m-OCH₃
p-OCH₃
p-Cl
p-F

Figura No.7

MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS

3.1 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear es una herramienta que nos sirve para elucidar la estructura de una molécula. Esta herramienta considera el proceso en el cual una molécula interacciona con un campo magnético. Cuando una muestra se coloca en un magneto, los núcleos de la molécula generan una enorme magnetización. Hay un efecto de perturbación en el sistema en equilibrio al aplicar un pulso de radio frecuencia (RF) característica y por este hecho se observa una respuesta del equipo analizador, en donde se mide la absorción o emisión de energía. La primera magnetización que sufre la muestra se da a través de un campo magnético estático. Una vez generada esta magnetización es perturbada por un segundo campo el cual es provocado por una radiofrecuencia; esta perturbación de la magnetización genera un espectro de RMN. En un espectrómetro de Transformadas de Fourier la emisión del espectro es estimulado por un pulso de RF (energía) y la respuesta del sistema se mide en función del tiempo¹⁰.

La constante giro magnética de un núcleo es tan característica para su identificación como su número de masa y ningún otro núcleo tendrá una frecuencia igual. El valor actual del número cuántico del espín del núcleo se relaciona con su masa y su número atómico; si el número de masa es un número entero impar, entonces el número de espín será la mitad del valor, si el número de masa es par, entonces el quantum del espín será cero y si el número atómico es par o impar se tendrá un valor entero¹¹.

Para el caso del núcleo de hidrógeno, el número cuántico de espín ($I=1/2$) permite la definición de dos estados energéticos diferentes asociados a la probabilidad de orientación en el campo magnético. Las transiciones de un estado a otro se asocian a las correspondientes absorciones o emisiones de energía que, al ser detectadas, producen los espectros de Resonancia Magnética Nuclear protonica¹².

La cantidad de núcleos en cada nivel de energía (alineados y no alineados con el campo B_0), de acuerdo a la distribución de Boltzmann, no es igual y existe un ligero exceso de núcleos alineados con el campo B_0 , lo que permite al sistema absorber energía, en forma cuantizada, e igualar la cantidad de núcleos en ambos estados y posteriormente, regresar a su estado inicial disipando la energía mediante la relajación de los núcleos.

Por otro lado, el modelo de una carga nuclear, de distribución uniforme, la cual se encuentra girando sobre su eje induce un momento magnético dipolar (μ); en ausencia de un campo magnético externo, no existirán los niveles de energía, cuando estos núcleos interactúan con un campo B_0 , el resultado de la interacción de momentos magnéticos se traduce en un movimiento de precesión de cada núcleo a lo largo del eje de la inducción externa B_0 . La frecuencia angular de precesión ω_0 será proporcional a la intensidad del campo B_0 ¹⁰⁻¹².

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

ω_0 = velocidad angular de precesión.

γ = constante giromagnético del núcleo.

B_0 = campo magnético aplicado.

La ecuación fundamental de RMN que relaciona la frecuencia electromagnética con la fuerza de campo magnético aplicado es:

$$v = \gamma B_0 / 2\pi \quad \gamma \quad \gamma = 2\pi\mu / hI$$

donde μ es el momento magnético dipolar y v es la frecuencia.

Por consiguiente:

$$\omega_0 = 2\pi v$$

Lo que significa que si se introduce la frecuencia correcta, se puede alcanzar el valor de velocidad angular (ω_0) que caracteriza a cada núcleo y se observará el fenómeno de resonancia.

Para la interpretación de los espectros de RMN ^1H se debe considerar lo siguiente:

Desplazamiento Químico.- La distancia en ppm " δ " que existe entre la posición de las diferentes señales de un compuesto orgánico y la referencia cero (tetrametilsilano). De la misma forma que los núcleos atómicos inducen campos magnéticos dipolares, los electrones por su movimiento, generan campos magnéticos que se oponen al campo magnético H_0 . De esta forma se puede diferenciar cada tipo de protón en función del ambiente electrónico que lo rodea, así como los protones próximos a un ambiente rico en electrones requerirán una cantidad de energía diferente a aquellos que se encuentran en orbitales sp^3 .

La posición de cada señal en la escala es un parámetro muy importante para la interpretación ya que indica el grado de desplazamiento químico, en ppm, a que se ha sometido cada protón por los diferentes efectos de protección (desplazamiento de las señales a campo alto) o de desprotección diamagnética electrónica (desplazamiento de las señales a campo bajo)¹³.

Multiplicidad.- Es el resultado de las interacciones espín-espín entre núcleos con diferentes desplazamientos químicos. La posición en la escala es importante para definir un tipo de protón, la interacción del espín de este protón con el (los) espín(es) de los protones vecinos produce un desdoblamiento de las señales tanto del primer protón como la de los vecinos. El desdoblamiento es la tendencia que tiene un electrón enlazante a aparear su espín con el espín del protón más próximo; al influenciar el estado de espín de este electrón, se afectará el espín de otro electrón enlazante y así sucesivamente hasta llegar a otro protón vecino. Este tipo de acoplamiento ocurre a lo largo de tres enlaces en sistemas sp^3 y, en sistemas insaturados aromáticos, se pueden observar acoplamientos espín-espín a lo largo de 4 ligaduras.

El número de señales observadas como resultado de acoplamientos espín-espín esta dada por:

$$2nI+1$$

En donde "n" representa el número de protones vecinos al grupo de interés. Para el caso del hidrógeno ($I=1/2$), la relación se simplifica a: $n+1$.

Integración.- La intensidad de la señal integrada como el área contenida bajo el pico de una señal de resonancia de una muestra es proporcional al número y tipo de núcleos contenidos en la molécula. Puesto que la cantidad de energía absorbida por un tipo de protón esta cuantificada, la respuesta electrónica del detector de radiofrecuencia del equipo será proporcional al número de protones presentes en la molécula, esta propiedad permite definir el número de grupos del mismo tipo.

Resonancia Bidimensional.

Se refiere al número de ejes de frecuencia presentes en el espectro final. Este tipo de espectros se presentan como una especie de mapas de relieve de contorno. La gráfica puede contener o no los datos presentes en la representación unidimensional pero tendrá correlaciones entre varias partes del sistema de espín examinado, tales como acoplamiento espín-espín o proximidad espacial, lo cual permitirá establecer conectividades entre diferentes núcleos. Las conectividades más importantes se dan entre los núcleos de ^1H - ^1H , ^1H - ^{13}C y proximidad espacial ^1H - ^1H .¹¹

COSY (Correlated Spectroscopy)

El experimento COSY da como resultado un espectro bidimensional para determinar casi todas las conectividades ^1H - ^1H . El espectro de ^1H aparece a lo

largo de una diagonal que va generalmente de la parte inferior izquierda al extremo superior derecho y está representado por contornos de relieve. Los contornos que se encuentran fuera de la diagonal son denominados contornos de intersección que representan la conectividad entre protones acoplados. Los correspondientes acoplamientos se determinan dibujando líneas horizontales y verticales, se empieza desde una señal dada y se termina cuando se intercepta a la diagonal, aquellas señales que son cruzadas por la línea son los protones con los que se acopla el (los) protón(es) que da la señal seleccionada y así sucesivamente se hace con las demás señales hasta determinar todas las conectividades.

APT (Attached Proton Test) y DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer)

Proporcionan información, en un espectro de ^{13}C , del número de átomos de hidrógeno unidos a cada átomo de carbono.

En el APT se observan señales de C, CH, CH₂ y CH₃; en el DEPT se observan señales de CH, CH₂ y CH₃. En el DEPT los carbonos cuaternarios no dan señal, pero se identifican al distinguir los carbonos primarios, secundarios y terciarios en el espectro normal de ^{13}C .

HETCOR (Heteronuclear Correlation)

Correlaciona las señales del espectro de ^1H con las del espectro de ^{13}C , es posible, entonces, determinar los átomos de hidrógeno específicos que se encuentran unidos a cada átomo de carbono. El espectro de ^1H se presenta normalmente sobre un eje vertical mientras que el de ^{13}C sobre el eje horizontal. La correlación ^1H - ^{13}C se muestra en la gráfica como una señal de contornos en la cual se interceptan una línea que se traza desde la señal de un protón o multiplete con una línea vertical dibujada desde un pico de ^{13}C .

NOESY (Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy)

Se observan todas las correlaciones espaciales ^1H - ^1H dentro de una molécula. Está representado por contornos sobre una diagonal y fuera de ella, donde los contornos que se encuentran fuera de la diagonal representan interacciones ^1H - ^1H de núcleos cercanos en el espacio. Es útil para resolver problemas de configuraciones y conformaciones en moléculas complejas. Este experimento es sensible para átomos separados alrededor de 5Å.

HMBC (FLOCK) (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation)

Es un método sensible para la determinación de conectividad ^1H -heteroátomo a larga distancia. El espectro que se obtiene y la interpretación es análoga al HETCOR. Cuando se utiliza el HMBC (FLOCK) para el estudio de la relación ^1H - ^{13}C en moléculas grandes que poseen varios carbonos cuaternarios, con esta técnica es posible hacer la distinción entre ellos, los cuales por las otras técnicas no se pueden distinguir.

Todas las técnicas anteriores se complementan, ya que se pueden utilizar combinadas para establecer las correlaciones en una molécula y así proponer una estructura.

3.2 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO

La región del infrarrojo del espectro corresponde a frecuencias que van desde valores inferiores a las frecuencias del visible hasta valores que colindan con frecuencias más altas de microondas y radar: longitudes de onda desde unos $8 \times 10^{-5} \text{ cm}^{-1}$ hasta $1 \times 10^{-2} \text{ cm}^{-1}$. Los espectrómetros IR normales trabajan a la mitad de esta región, a longitudes de onda entre $2.5 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ y $2.5 \times 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$, que corresponde a energías desde 1.1 hasta 11 Kcal (4.6 hasta 46 KJ) por mol. Aunque los fotones IR no tienen suficiente energía para provocar transiciones electrónicas, pueden hacer que vibren grupos de átomos con

respecto a los enlaces que los unen. Al igual que las transiciones electrónicas, estas transiciones de vibración corresponden a energías específicas, y las moléculas sólo absorben radiación IR a ciertas longitudes de onda y frecuencias. El movimiento de los átomos y sus enlaces puede ser comparado con un sistema de resortes y esferas en constante movimiento. Este sistema de resortes y esferas presenta dos tipos de componentes; la vibración de tensión y la vibración de flexión. La frecuencias de estas vibraciones no sólo dependen de la naturaleza de los enlaces sino también de la molécula en sí y de su ambiente químico. Como se observa en el sistema de resortes y esferas donde la vibración de un resorte se ve afectada por todo el sistema.

El movimiento del sistema se incrementa al recibir un golpe, de igual forma en una molécula la vibración de los enlaces se incrementa al incidir una onda electromagnética (rayo infrarrojo). La diferencia entre una molécula y un sistema de resortes-esferas es que los niveles de energía de vibración están cuantizados; entonces, un rayo de luz infrarroja de frecuencia determinada será absorbido por un enlace, la amplitud de la vibración de este enlace se incrementará.

Los espectros de IR contienen muchas absorciones diferentes, y no sólo una absorción por cada enlace. Muchas de esas absorciones se originan en las vibraciones de tensión de la molécula como un todo, o por vibraciones de flexión. En una vibración de flexión, las longitudes de enlace permanecen constantes, pero los ángulos de enlace varían con respecto a sus valores de equilibrio.

Como ejemplo se toman los tipos de vibraciones fundamentales de una molécula de H_2O . Los dos enlaces O-H se pueden tensionar en fase entre sí (tensión simétrica), o se pueden tensionar fuera de fase (tensión asimétrica). El ángulo de enlace H-O-H también puede variar en una vibración de flexión.



Una molécula no lineal con n átomos tiene, por lo general, $3n-6$ modos fundamentales de vibración.

Es poco probable que dos compuestos diferentes (excepto enantiómeros) tengan las mismas frecuencias para todas las vibraciones complejas. Por este motivo, se considera que el espectro de IR da una "huella dactilar" de una molécula. En efecto, la región del espectro de IR que contiene la mayor parte de estas vibraciones complejas (600 a 1400 cm^{-1}) se llama normalmente región dactilar del espectro.

El espectrómetro IR mide las frecuencias de la luz IR que absorbe un compuesto. En un instrumento típico, se emplean dos rayos de luz. Un rayo infrarrojo pasa a través de la celda que contiene la muestra en forma de capa delgada, o en disolución. El rayo de referencia pasa a través de una celda de referencia que contiene sólo el solvente. Un espejo rotatorio permite que la luz de cada rayo llegue de forma alterna al monocromador.

Cuando la frecuencia del rayo IR se cambia y la muestra es irradiada en ciertas regiones del IR, el rayo se absorbe por la molécula dependiendo de la vibración que corresponda; tensión o flexión. El rayo transmitido correspondiente a la región de absorción naturalmente se debilita y pasa a un detector, entonces se grafica la intensidad del rayo detectado contra el número de onda o longitud de onda, lo cual dará una curva mostrando las bandas de absorción.

Las frecuencias mayores (menores longitudes de onda) se grafican a la izquierda del espectro. La señal del detector es proporcional a la diferencia en la

intensidad de la luz de los rayos de muestra y de referencia. El rayo de referencia compensará cualquier absorción por el aire o el solvente. La señal del detector controla el movimiento de la plumilla a lo largo del eje y, donde se encuentra el 100% de transmitancia (no hay absorción) en la parte superior de la gráfica y el 0% de transmitancia (absorción de toda la luz) en la parte inferior¹⁴.

3.3 ESPECTROMETRIA DE MASAS

Instrumentación. Un espectrómetro de masas es un instrumento en el cual a partir de una muestra se analizan fragmentos cargados los cuales se separan de acuerdo con sus relaciones de masa/carga y se grafican de acuerdo con su abundancia relativa. Dentro del instrumento se debe tener una presión máxima de 10^{-6} mmHg. La muestra se evapora y se introduce en la cámara de ionización donde es bombardeado por un haz de electrones cuya energía es de 70-75 eV, apareciendo iones positivos y negativos, así como, fragmentos neutros.

Aspectos básicos:

- a) Espectro de Masas: Es una gráfica de abundancia relativa contra valores de masa/carga (m/z) que resulta de la introducción de una muestra a un espectrómetro de masas.
- b) Ión Molecular: Es el ión formado por pérdida de un electrón en una molécula y al pico correspondiente en el espectro de masas se la llama ión molecular. Se representa por M^+ . La primera información que nos da acerca de la muestra examinada es su peso molecular.
- c) Pico Base: Es el ión cuya abundancia relativa en el espectro es la mayor.
- d) Contribución Isotópica: Todos los elementos que presentan formas isotópicas naturales proporcionan contribuciones a los pesos moleculares,

obteniéndose pequeños picos después del ión molecular y se reportan como $[M+1]^+$ cuando la contribución isotópica es de una unidad de masa y así sucesivamente.

- e) Patrón de Fragmentación: Es la presentación de todos los fragmentos y sus posibles rutas de fragmentación, por medio del cual se podrá hacer la interpretación de un compuesto semejante o igual¹⁵.

Experimentos adicionales nos permiten conocer más detalles a cerca de las características de la molécula en estudio.

Al hacer un análisis por Espectrometría de Masas se presenta el espectro total de una molécula fragmentada con los iones característicos del tipo de molécula analizada, este espectro recibe el nombre de Espectro de Masas de Baja Resolución.

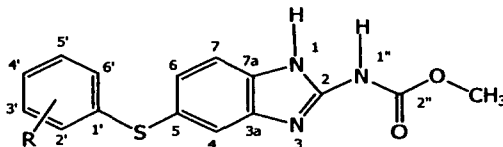
Un experimento adicional de los modernos Espectrómetros de Masas es la llamada Espectrometría de Masas de Alta Resolución con este experimento se obtiene la composición elemental de la molécula, así como, de los fragmentos más importantes que de ella se originan. En forma experimental en el Espectrómetro de Masas, para obtener un espectro de Masas de Alta Resolución, se toma en forma particular un sólo ion con lo cual se van cerrando las rejillas (slits) hasta micras, en donde se tiene situada una sola masa a la cual se le determina su medida exacta, hasta diezmilésimas, de peso molecular, lo cual nos da una aproximación de la combinación de elementos que corresponde a dicho peso molecular, una vez obtenido el peso exacto del ion analizado la computadora acoplada al Espectrómetro de Masas busca en su base de datos la combinación de elementos que se encuentran más cercanos al peso molecular encontrado, de tal manera, que en la mayoría de los casos esta combinación de elementos corresponde al peso molecular teórico más cercano al experimental donde el margen de error, positivo o negativo, es el más pequeño y de esta manera la Alta Resolución nos da en forma inequívoca el número de elementos

(C, H, N, O, etc.) presente en el ion único analizado. Esto se hace sucesivamente para analizar cada uno de los iones característicos del Espectro de Masas de Baja Resolución.

Espectrometría de Masas de Disociación Inducida por Colisión(CID) en este experimento se obtienen los precursores de cada fragmento que se origina del M^+ . En el espectrómetro se selecciona el ion que se va a estudiar, llamado "ion padre", posteriormente se introduce en una segunda celda de ionización y se obtiene, de esa forma, el registro de los fragmentos a los que da origen, llamados "iones hijos". Cuando se realiza este experimento con cada uno de los fragmentos más importantes se obtiene un cúmulo de información que ayuda para proponer el mecanismo de fragmentación del compuesto en estudio¹⁶.

OBJETIVOS

1. - Desarrollar una nueva ruta de síntesis para la obtención de los derivados de: 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Éster del Ácido Carbámico [Febendazol-Tiofenil-Substituido].



2. - Identificar los productos intermedios, por espectrometría de masas así como proponer el patrón general y los mecanismos de fragmentación de los productos 1H-benzimidazoles, por medio de un estudio completo de Espectrometría de Masas de Alta Resolución y del análisis de la Disociación Inducida por Colisión (CID).

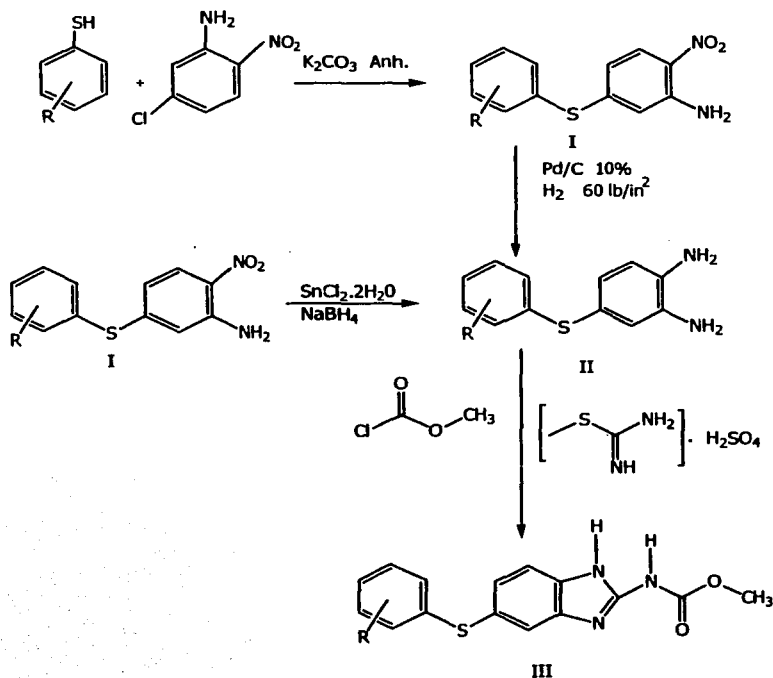
3.- Caracterizar los nuevos derivados mediante el estudio espectroscópico de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C y experimentos bidimensionales.

PARTE
EXPERIMENTAL

5.1 RUTA DE SINTESIS

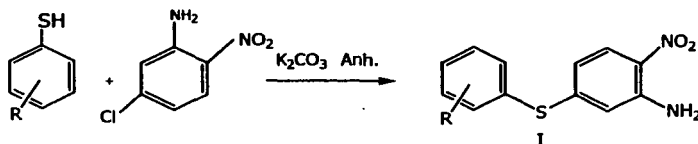
La síntesis de los derivados de la 5-[(o-; m-; p-)substituido-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Ester del Ácido Carbámico [Fenbenazol-tiofenil-substituido] se llevó a cabo mediante una ruta de síntesis de tres paso.

RUTA GENERAL DE SÍNTESIS



5.2 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

- I) Obtención de los compuestos 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-2-nitroanilina (I).

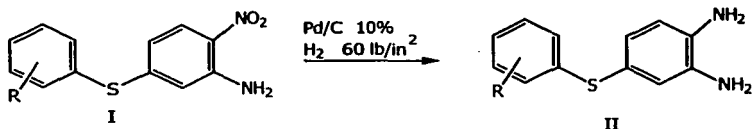


En un matraz de dos bocas de 50 ml provisto de agitación magnética y calentamiento, se colocan 5.8 mmol de 5-cloro-2-nitroanilina y 5.8 mmol de carbonato de potasio anhidro disuelto en la menor cantidad de N,N-dimetil formamida (DMF) aproximadamente 15 ml. Al mismo tiempo se pone a enfriar en un baño de hielo de agua el tiofenol correspondiente, y se adiciona gota a gota, una vez terminada la adición la mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta transformación total del reactivo.

La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, posteriormente se coloca en baño de hielo y se agregan 15 ml de agua fría apareciendo un precipitado, el cual se filtra a vacío y se lava con agua. El rendimiento y puntos de fusión de los compuestos obtenidos se indican en la tabla No.1, ver en resultados.

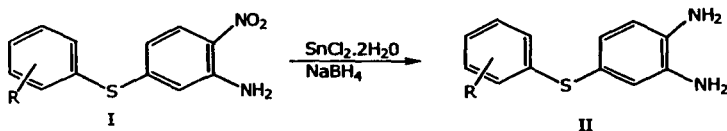
II) Obtención de los compuestos de 4-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1,2-fenilendiamina (II).

Método a) HIDROGENACIÓN



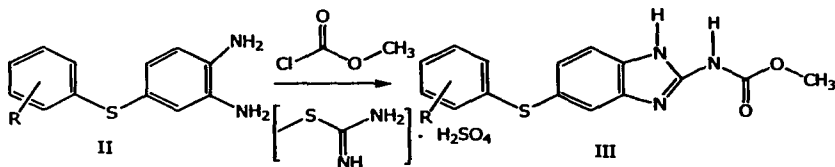
En un aparato de hidrogenación catalítica a baja presión, se colocan 30 mg de Pd/C al 10% suspendidos en 10 ml de etanol, se prehidrogena a 60 lb/pulg² de presión durante 30 minutos, posteriormente se agregan 1 mmol de 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-2-nitro anilina, previamente disueltos en la menor cantidad de etanol, posteriormente se hidrogena a una presión de 60 lb/pulg² para llevar a cabo la reducción del grupo nitro. Después de 25 hr, el catalizador se remueve por filtración a vacío sobre celita, se elimina el etanol a baja presión obteniéndose los productos correspondientes con puntos de fusión reportados en la tabla No. 2, ver en resultados.

Método b) REDUCCIÓN



En un matraz de 250 ml provisto de agitación magnética y calentamiento se colocan 3.25 mmol de 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-2-nitroanilina correspondiente agregando etanol hasta una disolución total, posteriormente se agregan poco a poco 1.9 mmol de cloruro estanoso dihidratado y 1.9 mmol de borohidruro de sodio, se deja agitando durante 10 minutos pasado éste tiempo se calienta a una temperatura de 60 °C durante 3 a 5 hr. Al término de este tiempo el matraz de reacción se coloca en baño de hielo a una temperatura de 5 a 10 °C y se adiciona agua fría equivalente a la cantidad de etanol utilizado para la disolución del reactivo I. Después la reacción es neutralizada a un pH de 7 con una solución acuosa de sosa 3.5 N. Se filtra a gravedad, la solución filtrada se evapora a vacío para eliminar el etanol, se vuelve a filtrar a gravedad y a la disolución filtrada se le hacen extracciones con 7 ml de diclorometano (DCM), hasta que la fracción acuosa quede incolora, se juntan todas las extracciones y se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtra a gravedad y el diclorometano (DCM) se elimina a vacío obteniéndose el compuesto II con un rendimiento de 60 a 90 % y puntos de fusión definidos en la tabla No. 2, ver en resultados.

III) Obtención de los derivados 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico (III).



En un matraz de 50 ml provisto de agitación magnética y un baño de agua a una temperatura de 8 °C se agregan 2.5 mmol de sulfato de S-metil tiurea disueltos en 3 ml de agua, inmediatamente después se adiciona gota a gota 4.6 mmol de cloroformiato de metilo, para después agregar 1.05 ml de hidróxido de sodio al 25 % en agua se continúa con la agitación y el enfriamiento durante 40 minutos.

Al terminar éste tiempo se quita el enfriamiento y se agregan 0.62 ml de ácido acético glacial diluido en 5 ml de agua y posteriormente se adiciona gota a gota 1.8 mmol de la 4-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1,2-fenilendiamina correspondiente disuelta en 5 ml de etanol y se calienta a reflujo la mezcla de reacción hasta una temperatura de 95 °C, el tiempo óptimo de reacción se controla por cromatografía en capa fina.

Después de 25 hr se retira el calentamiento y la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, después el matraz se introduce en un baño de hielo acuoso durante una hora apareciendo un precipitado, se filtra a vacío, obteniéndose los productos derivados del 1H-benzimidazol con un rendimiento del 60 al 80 % y con puntos de fusión definidos en la tabla No. 3, ver en resultados.

RESULTADOS

6.1 Rendimientos y Propiedades físicas

Tabla No. 1 Rendimientos de los compuestos 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-2-nitroanilina **I**.

-R	Peso Molecular (g/mol)	Punto de Fusión (°C)	REDIMIENTO (%)
H	246	116	77
o-NH ₂	261	130	95
m-Cl	280	83	80
m-OCH ₃	276	118	75
p-OCH ₃	276	126	60
p-Cl	280	119	70
p-F	264	40	75

Tabla No. 2 Rendimientos de los compuestos de 4-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1, 2-fenilendiamina **II**.

-R	Peso Molecular (g/mol)	Punto de Fusión (°C)	REDIMIENTO (%)
H	216	108	86
o-NH ₂	231	55	90
m-Cl	250	60	70
m-OCH ₃	246	70	92
p-OCH ₃	246	74	60
p-Cl	250	77	90
p-F	234	23	98

Rendimientos y propiedades físicas

Tabla No. 3 Rendimientos de los derivados 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico **III**.

-R	Peso Molecular (g/mol)	Punto de Fusión (°C)	REDIMIENTO (%)
H	299	298	88
o-NH ₂	314	245	60
m-Cl	333	215	60
m-OCH ₃	329	180	88
p-OCH ₃	329	223	67
p-Cl	333	225	61
p-F	317	183	80

*p-OCH₃, p-CL ver referencia 17.

6.2 Espectroscopia de Infrarrojo

Todos los espectros de IR se determinaron en película disolviendo CHCl_3 o en suspensión de Nujol. Los espectros presentaron una señal entre $3334\text{-}3371\text{ cm}^{-1}$ generada por las vibraciones de tensión N-H, una banda entre $1701\text{-}1715\text{ cm}^{-1}$ producida por las vibraciones de tensión C=O, una banda entre $1631\text{-}1649\text{ cm}^{-1}$ producida por las vibraciones de tensión C=N, y sistemas presentes. En la tabla No. 4 se presentan una descripción detallada de las absorciones de cada uno de los compuestos finales.

Tabla No. 4 Bandas de absorción (IR) de los derivados de la 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico **III**.

R	NH	C=O	C=N	C-O	C-N
H	3422.2	1712.3	1461.9	1306.1	1144.1
o-NH ₂	3333.9	1707.0	1627.4	1277.8	1136.7
m-Cl	3345.5	1707.8	1648.5	1273.5	1194.5
m-OCH ₃	3342.0	1705.9	1631.6	1273.7	1143.6
p-OCH ₃	3359.8	1715.9	1641.7	1266.0	1193.3
p-Cl	3371.5	1701.9	1649.1	1278.1	1195.7
p-F	3342.9	1705.3	1638.7	1274.9	1127.1

6.3 Desplazamiento químico en RMN-¹HTabla No. 5. Desplazamiento químico en RMN-¹H de los derivados de la 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1H-benzamidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico III.

R	H	o-NH ₂	m-OCH ₃	p-OCH ₃	p-Cl	p-F
H-N1	11.81 (b)	11.78	11.72	11.67 (b)	11.68 (b)	-----
C4-H	7.53 (d) J=1.5	7.27 (d) J=1.5	7.59 (d) J=1.5	7.34 (d) J=1.5	7.53 (d) J=1.5	7.58 (d) J=1.5
C6-H	7.19 (dd) J=1.6; 8.1	7.03 (dd) J=1.6; 8.2	7.20 (dd) J=1.6; 8.2	7.06 (dd) J=1.8; 8.1	7.19 (dd) J=1.7; 8.1	7.23 (dd) J=1.5; 7.9
C7-H	7.46 (d) J=8.4	7.37 (d) J=8.4	7.46 (d) J=8.2	7.35 (d) J=8.4	7.46 (d) J=8.4	7.45 (d) J=7.5
C2'-H	7.12 (dd) J=1.7; 8.5	-----	6.61 (d) J=1.7	7.25 AA'BB' J=8.4	7.32 AA'BB' J=8.7	7.22 AA'BB' J _{H-F} =5.4 J _{H-H} =9.1
C3'-H	7.26 (dt) J=1.7; 7.5	6.79 (dd) J=1.2; 8.1	-----	6.91 AA'BB' J=8.7	7.08 AA'BB' J=8.7	6.95 AA'BB' J _{H-F} =8.4 J _{H-H} =8.7
C4'-H	7.14 (dt) J=1.8; 7.5	7.15 (dt) J=1.5; 7.6	6.67 (dd) J=1.4; 7.9	-----	-----	-----
C5'-H	7.26 (dt) J=1.7; 8.5	6.64 (dt) J=1.5; 7.5	7.13 (t) J=8.0	6.91 AA'BB' J=8.7	7.08 AA'BB' J=8.7	6.95 AA'BB' J _{H-F} =8.4 J _{H-H} =8.7
C6'-H	7.12 (dd) J=1.6; 8.5	7.35 (dd) J=1.8; 7.6	6.67 (dd) J=1.6; 7.9	7.25 AA'BB' J=8.4	7.32 AA'BB' J=8.7	7.22 AA'BB' J _{H-F} =5.4 J _{H-H} =9.1
CO ₂ CH ₃	3.75(s)	3.82 (s)	3.68 (s)	3.74 (s)	3.75 (s)	3.85 (s)
R	-----	-----	3.80 (s)	3.73 (s)	-----	-----

Desplazamiento químico δ en ppm

Constante de acoplamiento J en Hz

6.4 Desplazamiento químico en RMN-¹³CTabla No. 6. Desplazamiento químico en RMN-¹³C de los derivados de la 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1H-benzamidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico III.

	H	o-NH ₂	m-OCH ₃	p-OCH ₃	p-Cl	p-F
C-2	148.3	147.9	154.4	148.0	148.2	154.7
C-3a	137.2	139.0	138.0	137.0	135.0	137.0
C-4	119.1	129.3	119.5	116.3	116.2	118.0
C-5	123.5	122.5	122.9	127.0	122.6	125.6
C-6	126.8	121.4	126.8	124.4	127.0	126.1
C-7	114.9	113.1	114.4	114.5	114.0	112.5
C-7a	137.0	138.5	137.5	136.0	134.1	136.0
C-1'	138.4	127.9	148.5	126.9	137.8	133.0 ⁴ J _{C-F} =133.0
C-2'	127.6	153.5	154.3	132.6	129.1	130.3 (d) ³ J _{C-F} =7.7
C-3'	129.1	114.1	159.4	115.1	128.9	115.3 (d) ² J _{C-F} =21.8
C-4'	125.8	129.3	119.4	158.7	130.3	160.8 (d) ¹ J _{C-F} =243.6
C-5'	129.0	116.5	129.4	115.0	128.0	115.3 (d) ² J _{C-F} =21.8
C-6'	127.0	135.1	109.1	132.0	129.0	130.3 (d) ³ J _{C-F} =7.7
C=O	154.5	-----	154.3	154.6	154.4	154.6
OCH3	52.5	51.8	52.1	52.5	52.6	52.5
R	-----	-----	54.7	55.2	-----	-----

Desplazamiento químico δ en ppm
Constante de acoplamiento J en Hz

6.5 Espectrometría de masas

Los compuestos obtenidos en cada de uno de los pasos de la ruta de síntesis fueron caracterizados por Espectrometría de Masas y del estudio de Espectrometría de Masas de Alta Resolución y de Disociación Inducida por Colisión (Collision Induced Disociation) (CID) se obtiene el patrón de fragmentación de cada compuesto final. A continuación se proponen los mecanismos de fragmentación para los derivados del 5-[(o-; m-; p-)R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Éster del Ácido Carbámico basados en los experimentos de Espectrometría de Masas de Alta Resolución y CID.

En la tabla No. 7 se presentan los fragmentos más significativos de los espectros de masas de los derivados del 5-[(o-;m-;p-)R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Éster del Ácido Carbámico.

En el apéndice se presentan los espectros de masas de los seis compuestos sintetizados.

Tabla No. 7 Abundancia relativa de los fragmentos principales en espectrometría de masas de los derivados del Metil-5-[(o-; m-; p-)R-Tiofenil]-1H-Bezimidazol-2-il-Metil Éster del Ácido Carbámico **III**.

M/z	H	o-NH ₂	m-Cl	m-OCH ₃	p-OCH ₃	p-Cl	p-F
M+	100	100	100	75	100	100	100
[M-32] ⁺	56	38	55	45	50	42	50
[M-33] ⁺	38	15	15	15	14	11	25
[M-58] ⁺	11	5	1	100	6	3	14
[M-59] ⁺	7	10	-	40	18	5	11
266	38	2	20	3	10	18	1
239	6	5	15	4	6	12	2
224	4	2	2	3	1	2	1
211	2	8	3	7	6	3	-
190	4	2	5	2	4	4	7
171	10	4	5	4	4	3	2
109	4	7	4	7	4	-	1
77	6	3	5	5	11	-	5

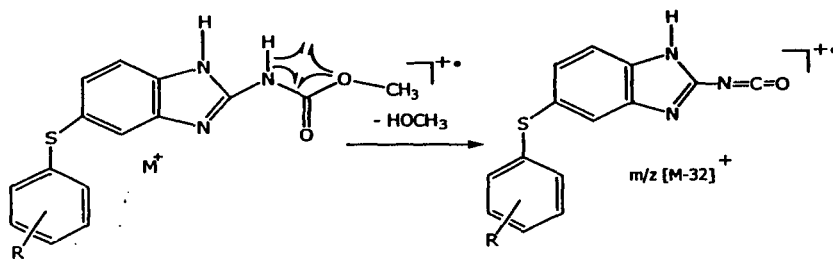
A continuación se proponen los mecanismos de fragmentación a través de los cuales se explican la formación de los iones más importantes. Posteriormente, se presenta el patrón general de fragmentación, y al final de esta sección, se anexa el estudio de alta resolución de uno de los derivados.

1. - Ión molecular:

El ión molecular M⁺ en la mayoría de los derivados es el pico base y presenta abundancia relativa de 75 al 100 % con lo que se confirma la gran estabilidad de los derivados del 5-[(o-; m-; p-)R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Éster del Ácido Carbámico al ser ionizado por impacto electrónico en el espectrometro de masas, dando un radical iónico.

2. - Obtención del ión de m/z [M-32]⁺:

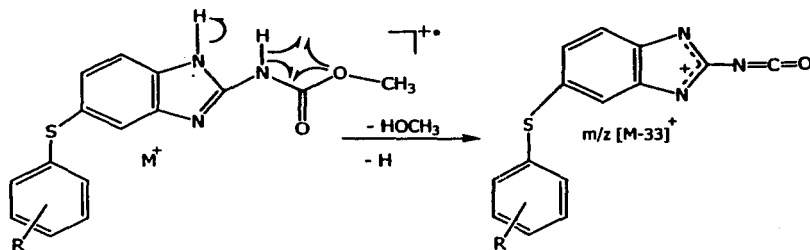
El fragmento de m/z [M/32]⁺ se origina a partir del ión molecular, lo cual ocurre con la ruptura "α" al carbonilo y ruptura del enlace del hidrógeno unido al nitrógeno "α" al carbonilo formándose una doble enlace entre nitrógeno y carbono con pérdida de CH₃OH; al llevarse a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 1.



ESQUEMA No. 1

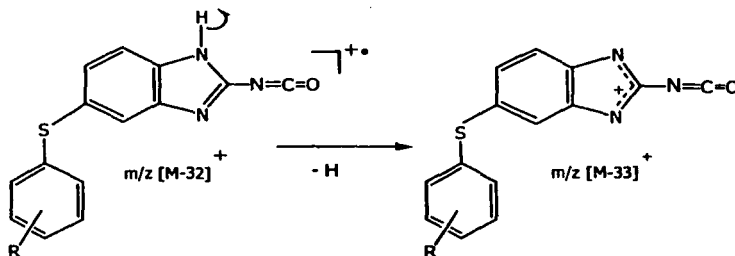
3. - Obtención del ión de m/z [M-33]⁺:**RUTA a)**

El fragmento de m/z [M-33]⁺ se origina a partir del ión molecular, ocurriendo una ruptura "α" al carbonilo y ruptura del enlace del hidrógeno unido al nitrógeno "α" al carbonilo formándose un doble enlace entre nitrógeno y carbono con pérdida del grupo CH₃OH; al mismo tiempo hay una ruptura del enlace hidrógeno-nitrógeno, del anillo de benzimidazol perdiéndose así el hidrógeno quedando deslocalizada la carga positiva en el anillo, como se propone en el mecanismo de fragmentación dado en el Esquema No. 2a.



ruta b)

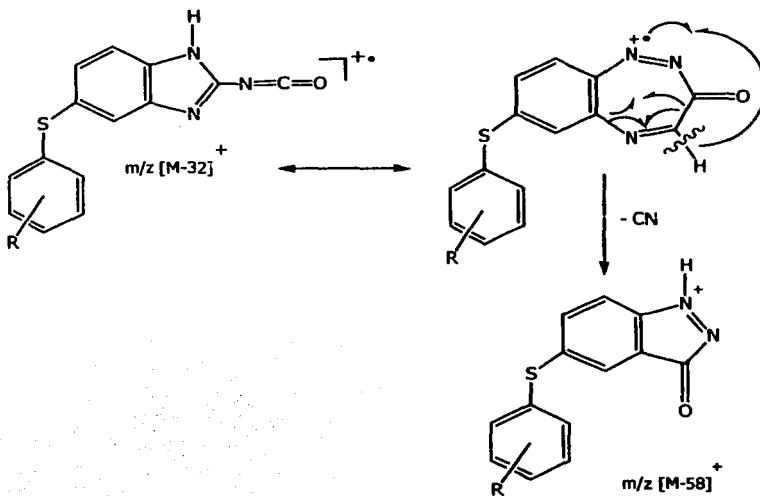
El ión de $m/z [M-33]^+$, se forma a partir del ión de $m/z [M-32]^+$ por pérdida del hidrógeno unido al nitrógeno del anillo dejando la carga positiva deslocalizada entre los dos nitrógenos del anillo imidazólico, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 2b.



4. - Formación del ión de m/z [M-58]⁺:

RUTA a)

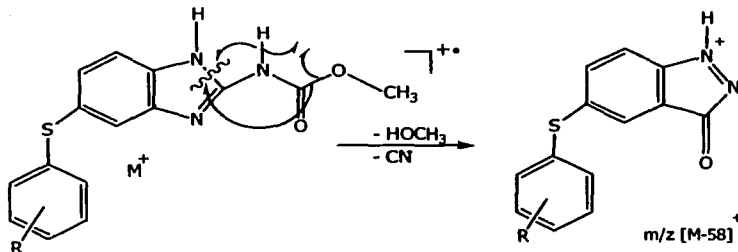
A partir del ión de m/z [M-32]⁺ se lleva a cabo una transposición intramolecular en el radical iónico para formar una diazepinona verificándose posteriormente una ruptura del enlace "α" al carbonilo, transposición del hidrógeno hacia nitrógeno y eliminación de (CN) para formar el ión de m/z [M-58]⁺ con la carga positiva sobre el nitrógeno aceptor del hidrógeno verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 3a.



ESQUEMA No. 3a

RUTA b)

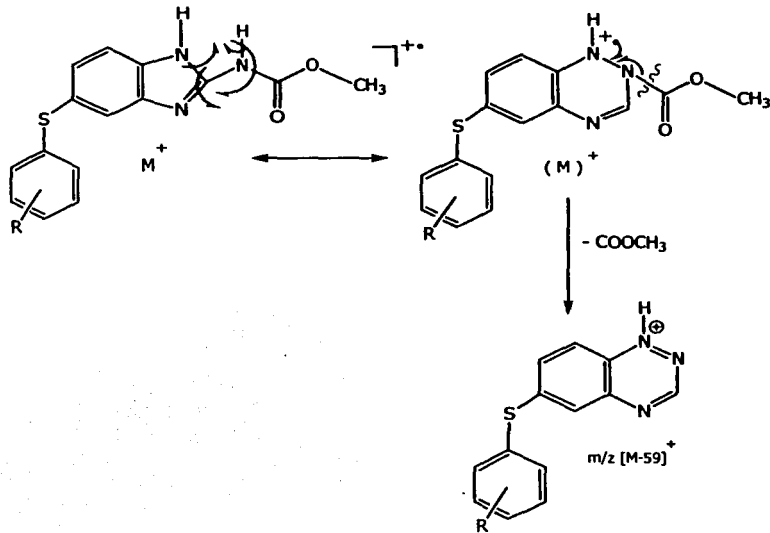
A partir del ión molecular hay una eliminación de metanol y pérdida de (CN) al llevarse a cabo un rearrreglo intramolecular dando origen al ión m/z $[M-58]^+$, verificándose el de mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 3b.



ESQUEMA No. 3b

5. - Obtención del ión de m/z $[M-59]^+$:

A partir del ión molecular hay un reordenamiento para dar el ión $[M]^+$, en el cual posteriormente se elimina el grupo $-COOCH_3$ dejando una carga positiva sobre el nitrógeno para dar el ión de m/z $[M-59]^+$; al verificarse el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 4.

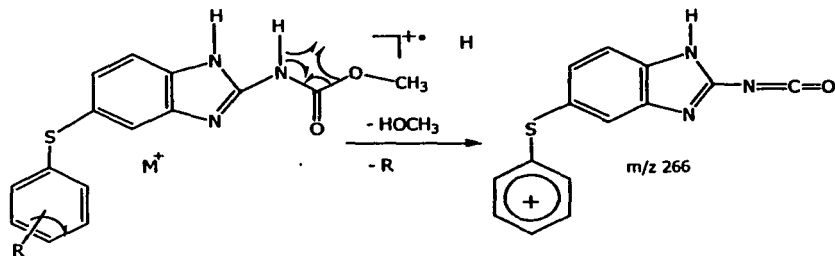


ESQUEMA No. 4

6. – La Obtención del fragmento m/z 266 se verifica a través de dos rutas:

RUTA a)

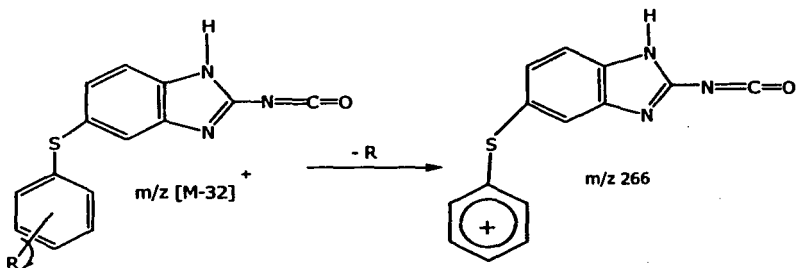
La obtención del ión de m/z 266 se verifica a partir del ión molecular, en el cual se lleva a cabo una ruptura "α" al carbonilo y una ruptura del enlace del hidrógeno unido al nitrógeno "α" al carbonilo formándose un doble enlace entre nitrógeno y carbono con pérdida del grupo CH_3OH ; el grupo R se pierde del anillo de benceno deslocalizando la carga positiva en el anillo y proporcionando una estructura más estable. El mecanismo de fragmentación propuesto se presenta en el Esquema No. 5a.



ESQUEMA No. 5a

RUTA b)

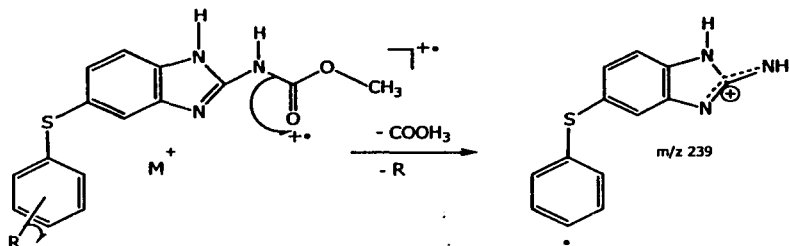
La obtención del ión de m/z 266 se lleva a cabo a partir del ión de m/z $[M-32]^+$ el grupo R se pierde llevándose un electrón y dejando la carga positiva deslocalizada en el anillo bencénico, dando un ión muy estable. Lo anterior se propone en el mecanismo de fragmentación del Esquema No. 5b.



ESQUEMA No. 5b

7. - Formación del ión de m/z 239:**RUTA a)**

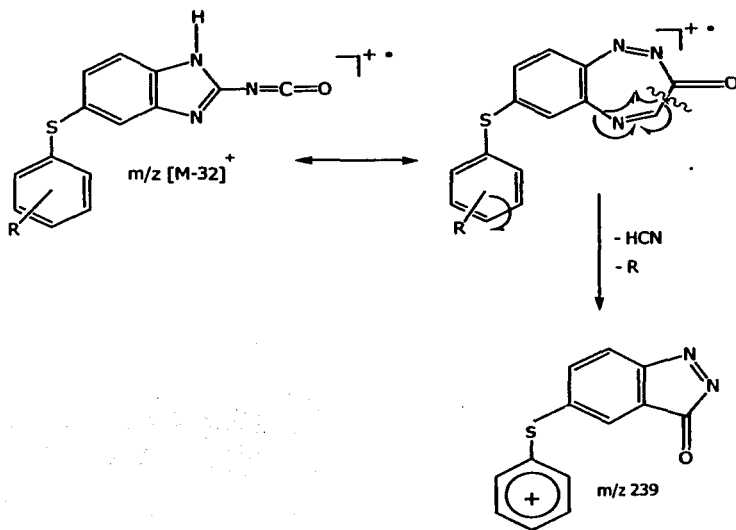
A partir del ión molecular se obtiene el ión de m/z 239 al verificarse una ruptura "α" al carbonilo en la unión HN-C=O y a la vez en el anillo bencénico se pierde el grupo R, la carga positiva se deslocaliza entre los nitrógenos del heteroanillo. El mecanismo de fragmentación propuesto se presenta en Esquema No. 6a.



ESQUEMA No. 6a

RUTA b)

A partir del ión de m/z [M-32]⁺, se obtiene el ión de m/z 239 via un rearrreglo intramolecular formándose una triazepinona, con la pérdida de ácido cianhídrico y del grupo R, deja la carga positiva deslocalizada en el anillo bencénico, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 6b.

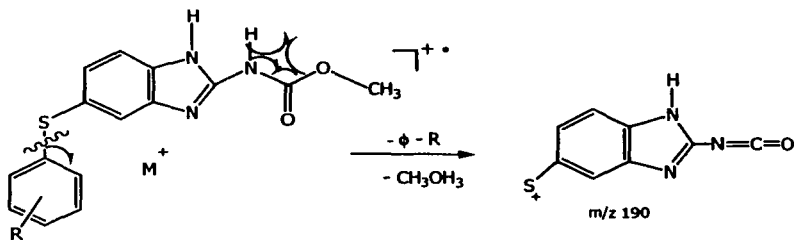


ESQUEMA No. 6b

8.- Formación del ión $m/z 190$:

RUTA a)

A partir del ión molecular se forma el fragmento de $m/z 190$, mediante la pérdida de metanol. Verificándose además una ruptura en la ligadura "α" al azufre con eliminación del R-Fenilo, quedando la carga positiva sobre el azufre, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en Esquema No. 7a.

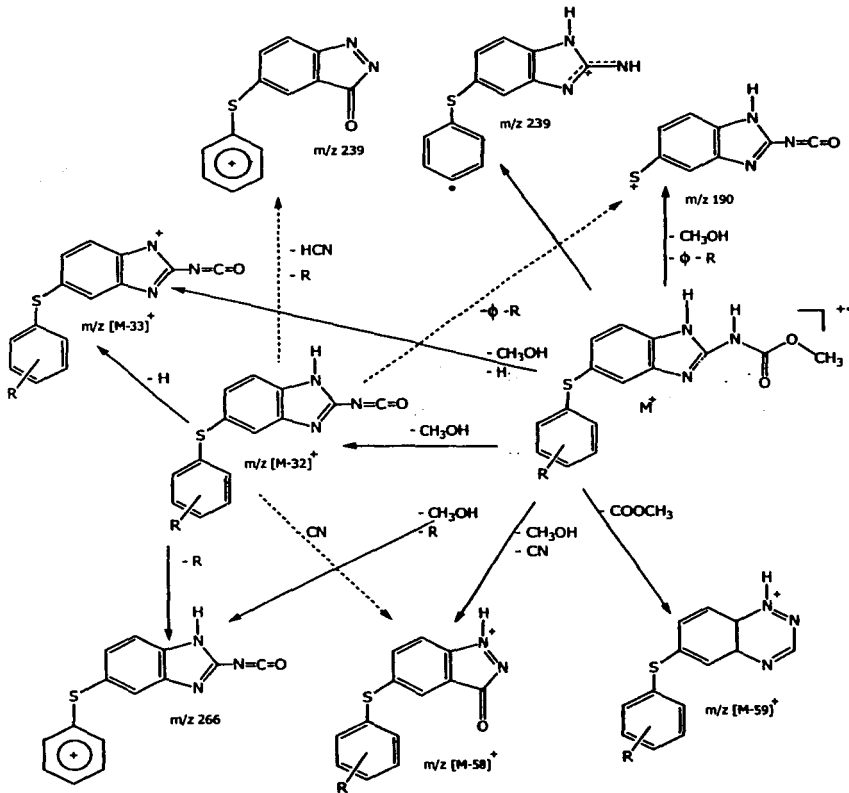


ESQUEMA No. 7a

9. - Patrón general de fragmentación:

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación propuestos para los iones más importantes en los espectros de masas de los compuestos analizados se propone un Patrón General de Fragmentación para los derivados del 5-[(o-; m-; p,)R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Éster del Ácido Carbámico, el cual se presenta en el Esquema No. 8.

PATRON GENERAL DE FRAGMENTACIÓN

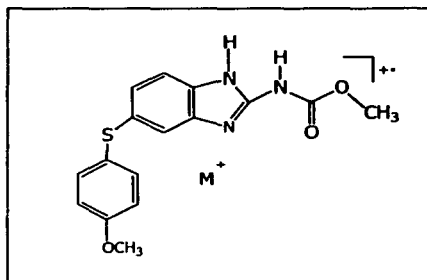


ESQUEMA No. 8

Estudio de espectrometría de masas de Alta Resolución :-

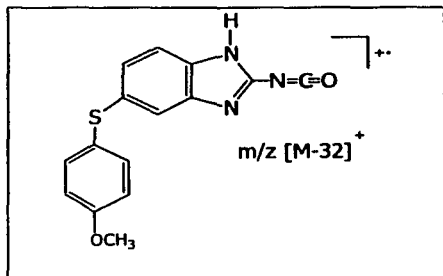
A continuación se presenta el análisis por Alta Resolución en Espectrometría de masas de los fragmentos más importantes de la 5-(p-metoxi-tiofenil)-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico.

ION MOLECULAR (M⁺)



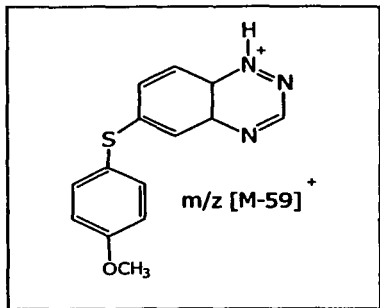
Fórmula molecular:	$C_{16} H_{15} O_3 N_3 S$
m/z observada:	329.0830
m/z estimada:	329.0834
Error estimado:	-1.3

ION de m/z [M-32]



Fórmula molecular:	$C_{15} H_{11} O_2 N_3 S$
m/z observada:	297.0564
m/z estimada:	297.0560
Error estimado:	-2.6

ION de m/z [M-59]⁺



Fórmula molecular:	C ₁₄ H ₁₂ O ₁ N ₃ S
m/z observada:	270.0702
m/z estimada:	270.0701
Error estimado:	+2.0

[Elemental Composition]

Data : MS-III-5

Date: 14-03-21

06:45

Sample: *

Inlet : Direct

Ion Mode EI+

RT : 2.37 min

Scan#: (1,16)

Elements : C 25/0, 1H 40/0, O 3/1, N 4/0, S 1/0

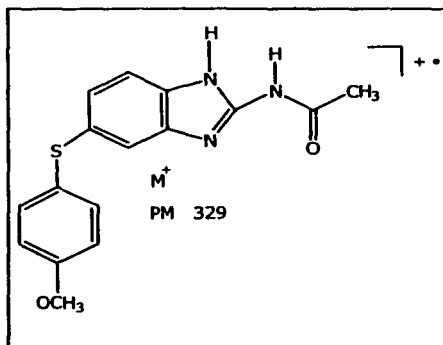
Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 20 mmu if m/z > 2000

Unsaturation (U.S.) : -0.5 -22.0

Observed m/z	Int _g
329.0830	100.0

Estimated m/z	Error [ppm]	U.S	C	1H	O	N	S
329.0841	-3.3	20.0	24	11	1	1	-
329.0800	+8.9	16.0	19	11	3	3	-
329.0874	-13.5	16.0	21	15	1	1	1
329.0834	-1.3	12.0	16	15	3	3	1

ION MOLECULAR



[Elemental Composition]

Data : MS-III-5

Date: 14-03-21

06:30

Sample : *

Inlet : Direct

Ion Mode EI+

RT : 2.37 min

Scan# : (1,16)

Elements : C 25/0, 1H 40/0, O 3/1, N 4/0, S 1/0

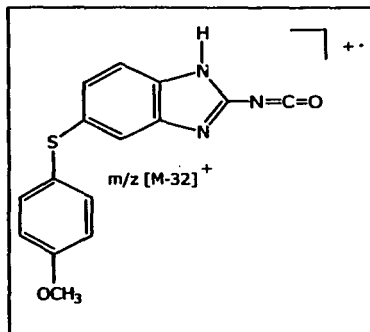
Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 20 mmu if m/z > 2000

Unsaturation (U.S.) : -0.5 -22.0

Observed m/z Int_g
297.0564 30.9

Estimated m/z	Error [ppm]	U.S	C	1H	O	N	S
297.0552	-4.2	16.5	20	9	3	-	-
297.0538	+8.8	17.0	18	7	2	3	-
297.0585	-7.1	12.5	17	13	3	-	1
297.0572	-2.6	13.0	15	11	2	3	1

ION DE m/z [M-32]⁺



CONCLUSIONES

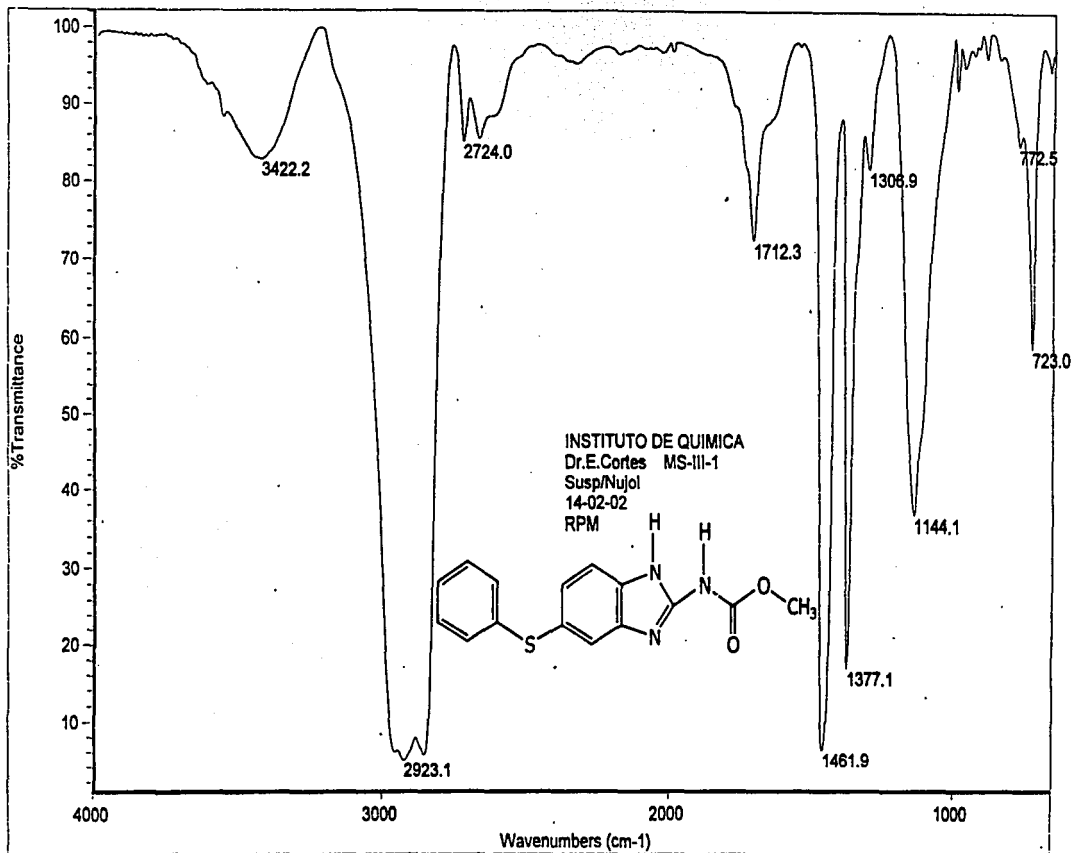
1. Mediante una ruta de tres pasos se logro obtener 6 nuevos compuestos derivados del 5-[(o-; m-; p-)R-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico [Febendazol-Tiofenil-sustituído].

2. Se propusieron los mecanismos de fragmentación y además se estableció un Patrón General de Fragmentación de los derivados 1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico, realizando un estudio completo por espectrometría de Masas utilizando las técnicas de Alta resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID).

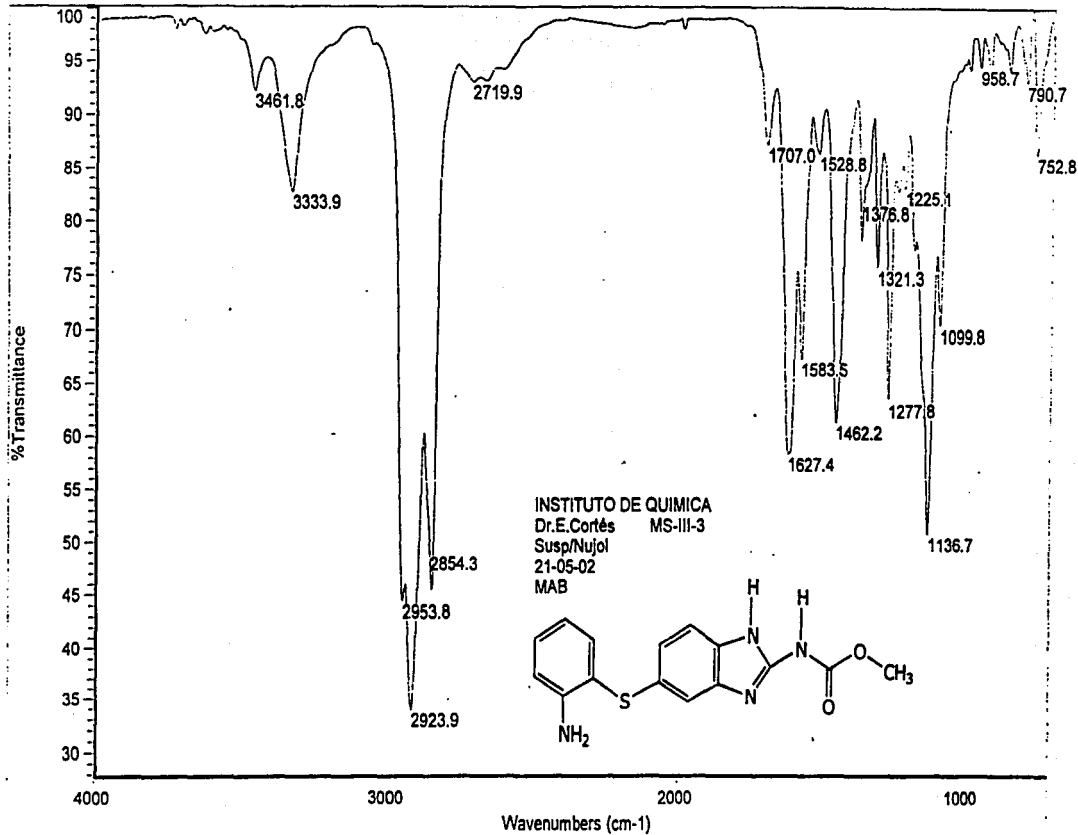
3. De acuerdo al Patrón General de Fragmentación se concluye lo siguiente :

- a. Todos los compuestos obtenidos, presentan el mismo Patrón de Fragmentación.
- b. En la mayoría de los compuestos analizados el ion Molecular presentó el 100% de abundancia relativa; es decir fué el pico base (con excepción del compuesto cuando R=m-OCH₃).
- c. Los iones más importantes en los espectros de masa de los nuevos compuestos finales obtenidos son: m/z M⁺, [M-32]⁺, [M-33]⁺, [M-58]⁺, [M-59]⁺, 266, 239, 224, 211, 190, 171, 109, 77.
- d. Finalmente se realizó el estudio completo mediante Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C, lo cual ayudo a confirmar que efectivamente fueran las estructuras propuestas, para los nuevos compuestos.

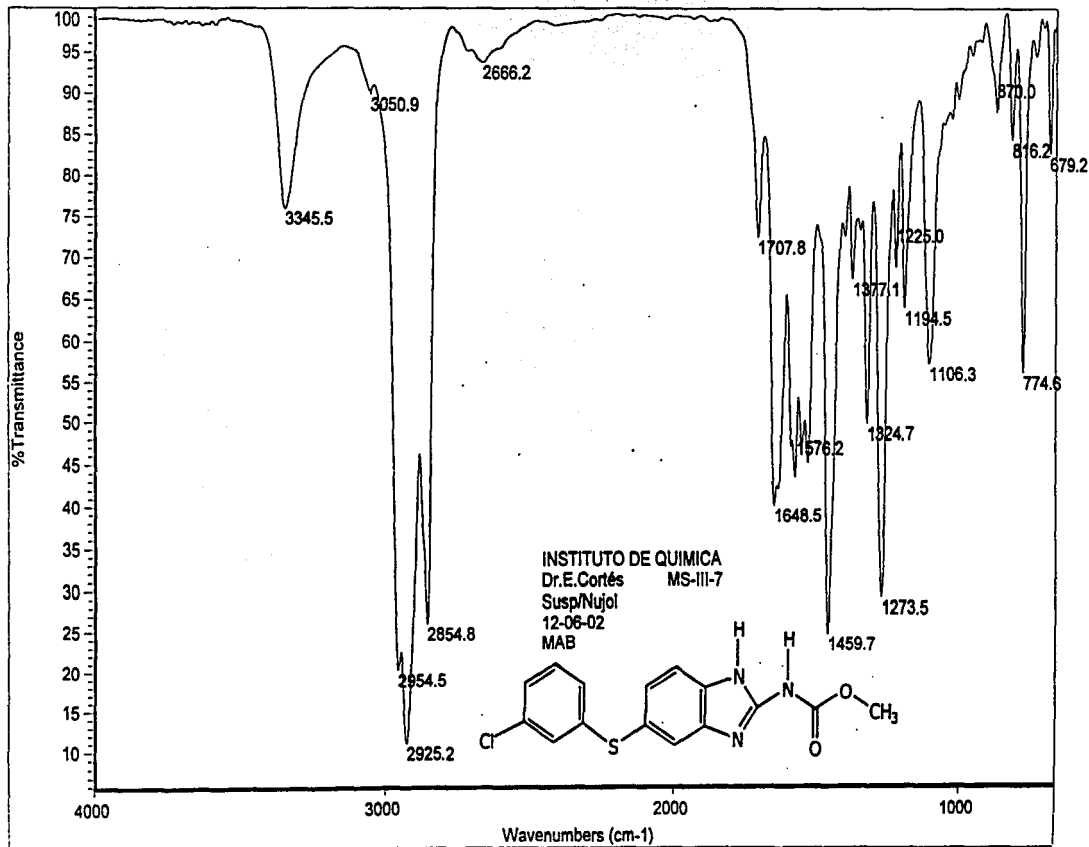
4. Los productos obtenidos, son potencialmente activos biológicamente y/o farmacológicamente ; por lo tanto posteriormente se les harán pruebas de actividad.



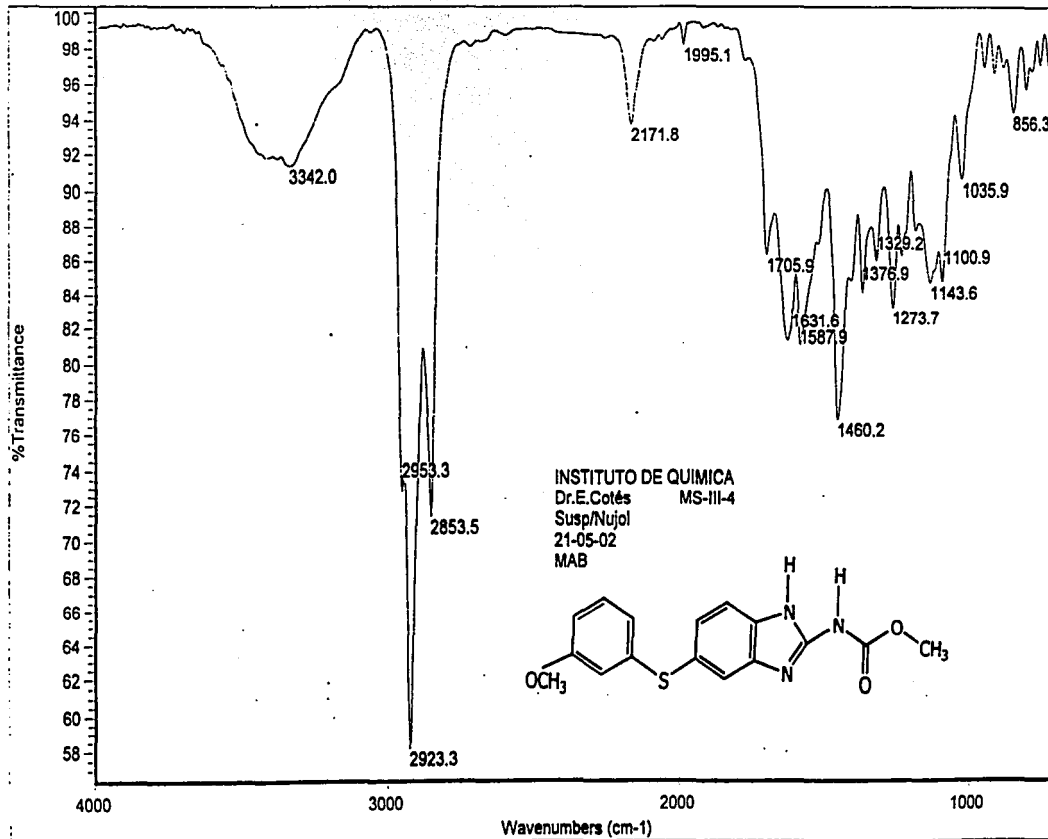
5-[tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-metil ester del ácido carbónico, IR.



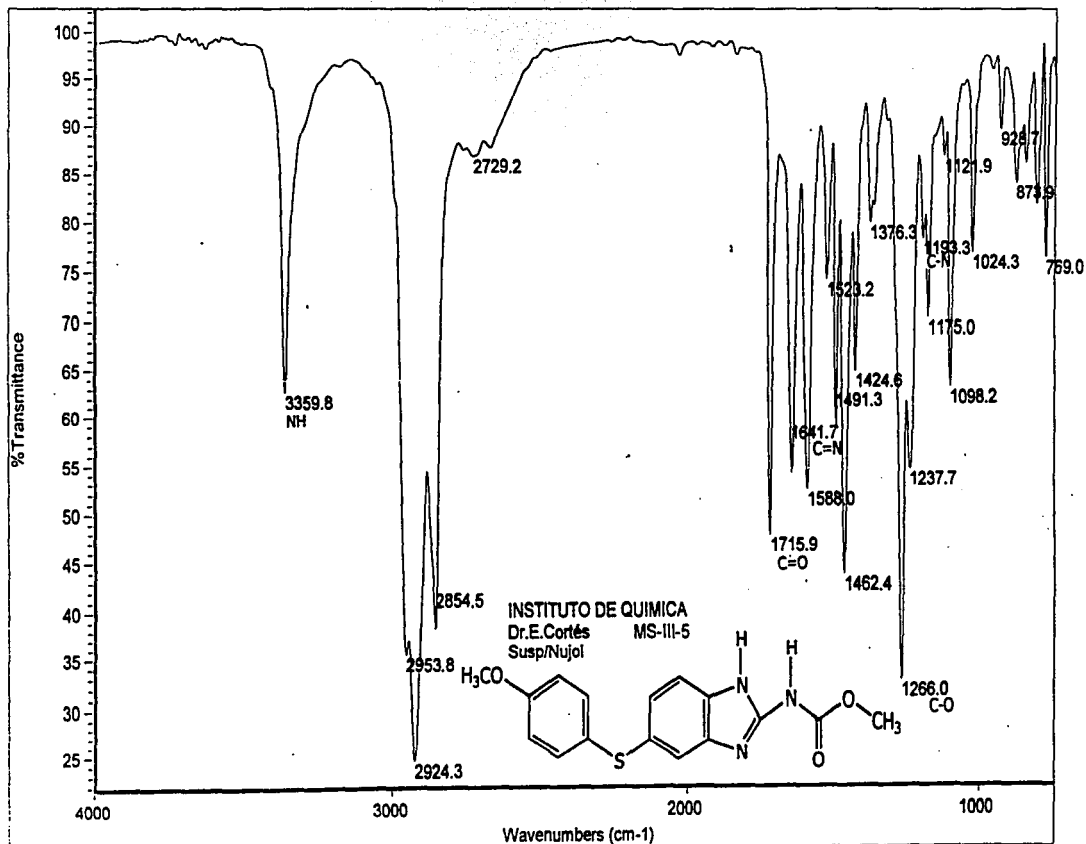
5-[o-amino-tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-metil ester del ácido carbáico, IR.



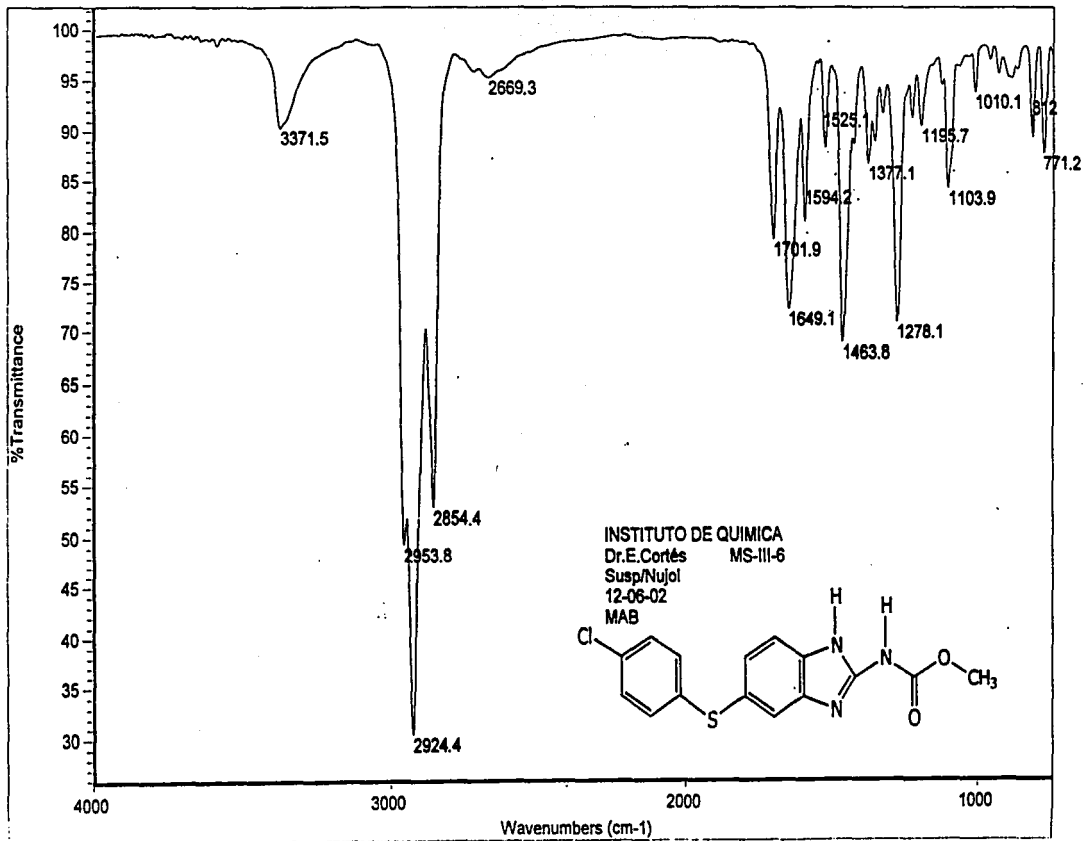
5-[m-cloro-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico IR.



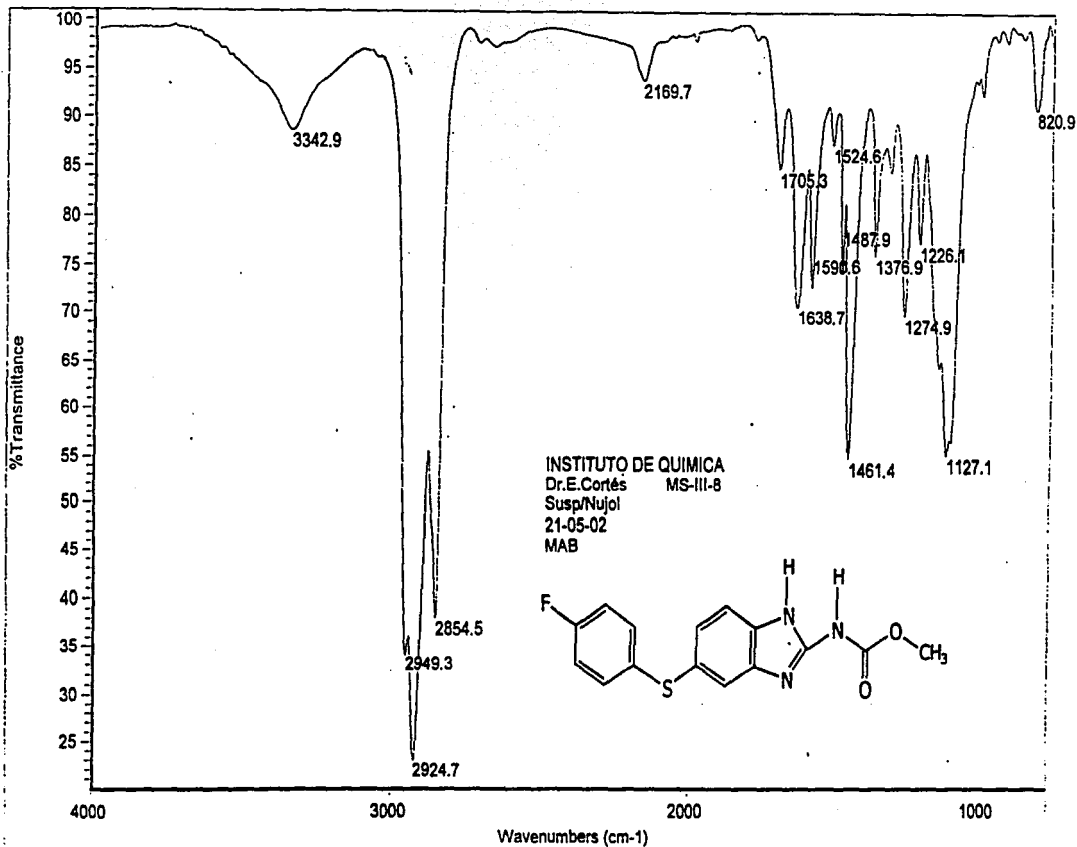
5-[m-metoxi-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico IR.



5-[p-metoxi-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-ii-metil éster del ácido carbámico IR.

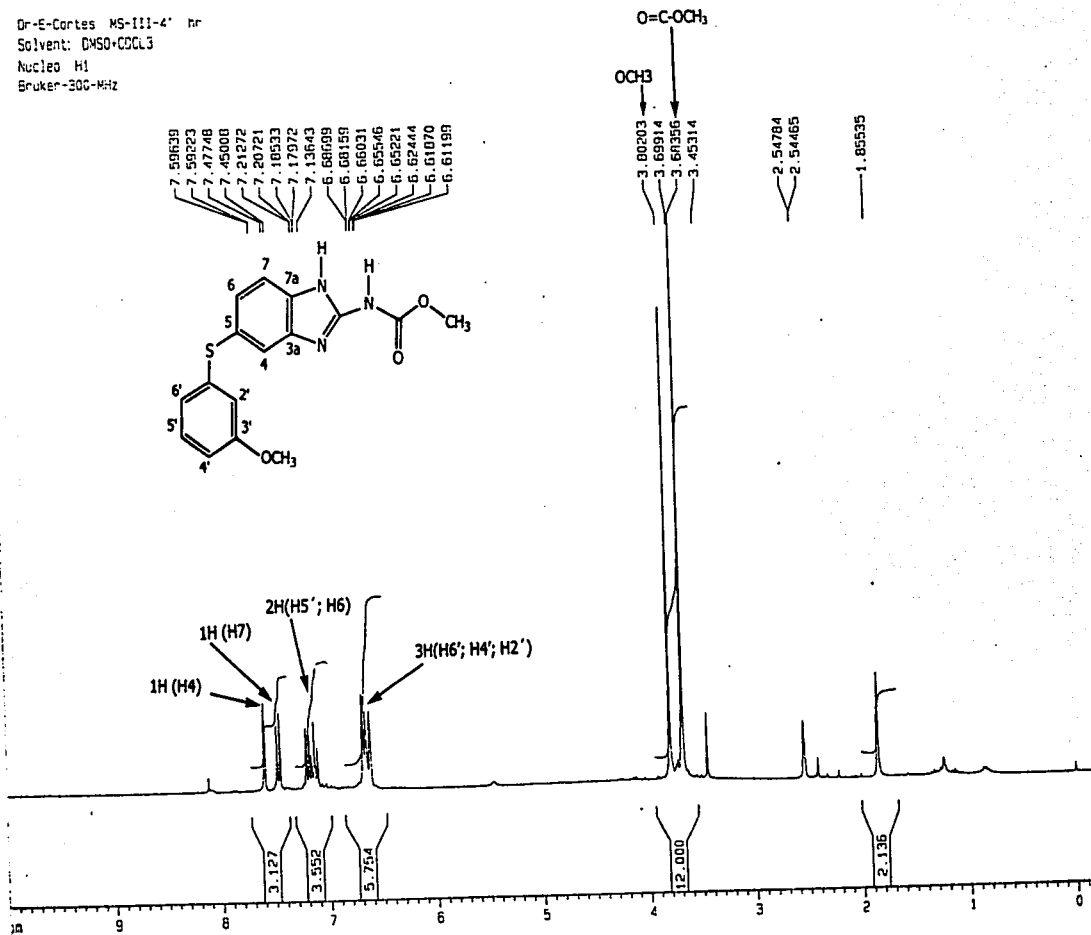
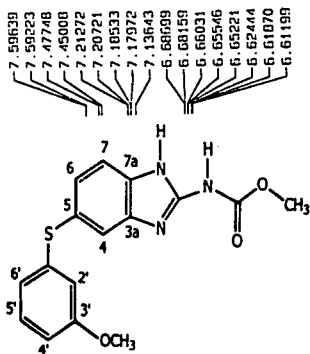


5-[p-cloro-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico IR.



5-[p-fluor -tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico IR.

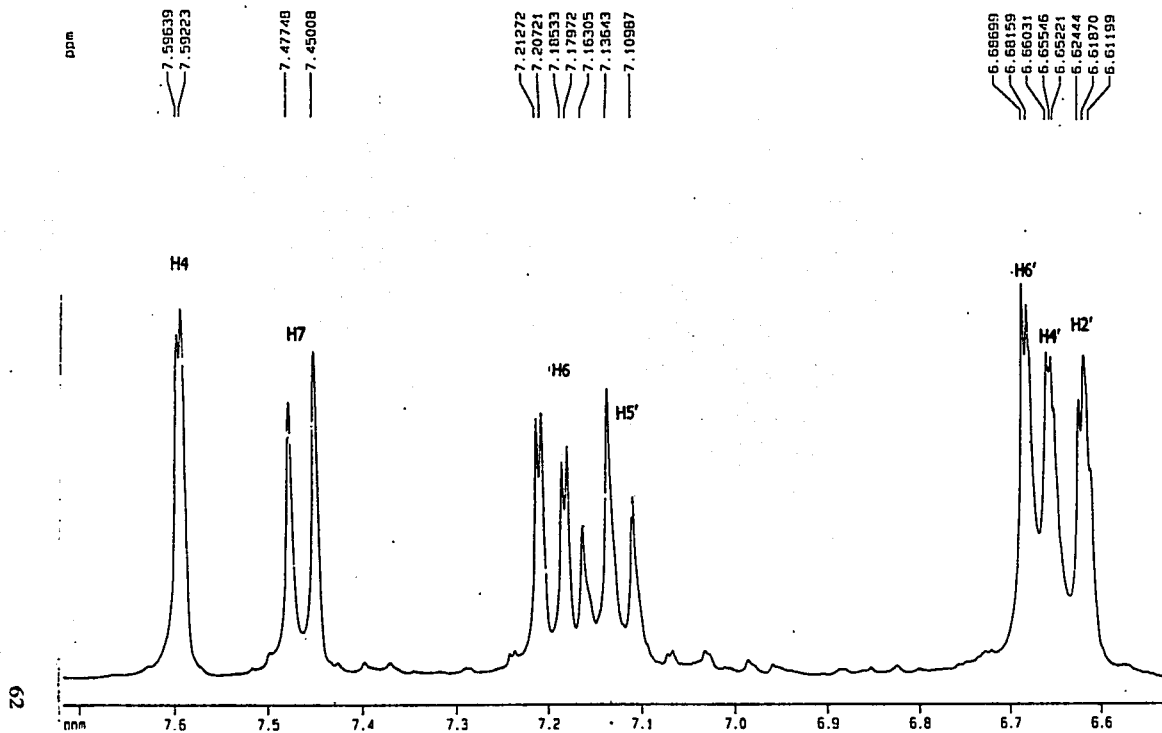
Dr-E-Cortes MS-111-4' hr
 Solvent: DMSO-CDCL₃
 Nucleo H1
 Bruker-300-MHz



19

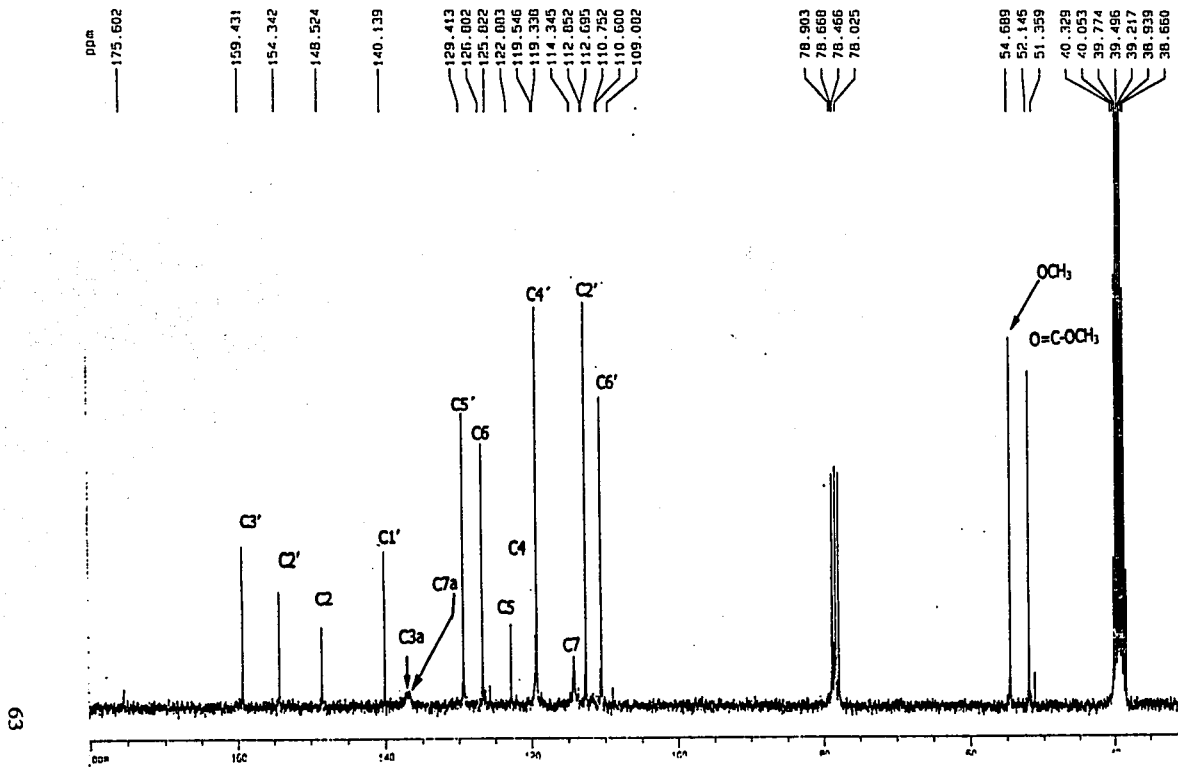
5-[m-metoxi-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico RMN¹H.

Dr-E-Cortes MS-III-4 hr
Solvent: DMSO-CDCl₃
Nucleo H1
Bruker-300-MHz



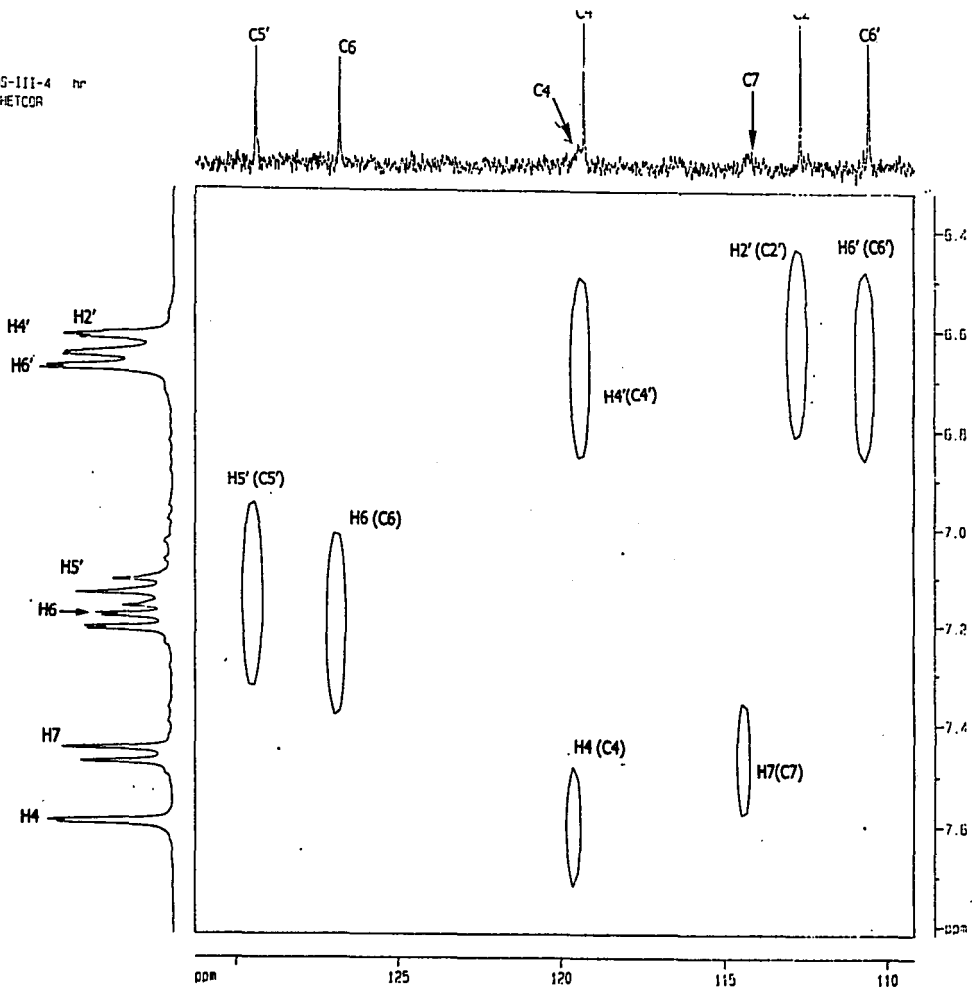
5-[m-metoxi-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico RMN-¹H (aumento).

Dr-E-Cortes MS-III-4 nr
 Solvent: DMSO-CDCl₃
 Nucleo C13
 Bruker-75.4-MHz



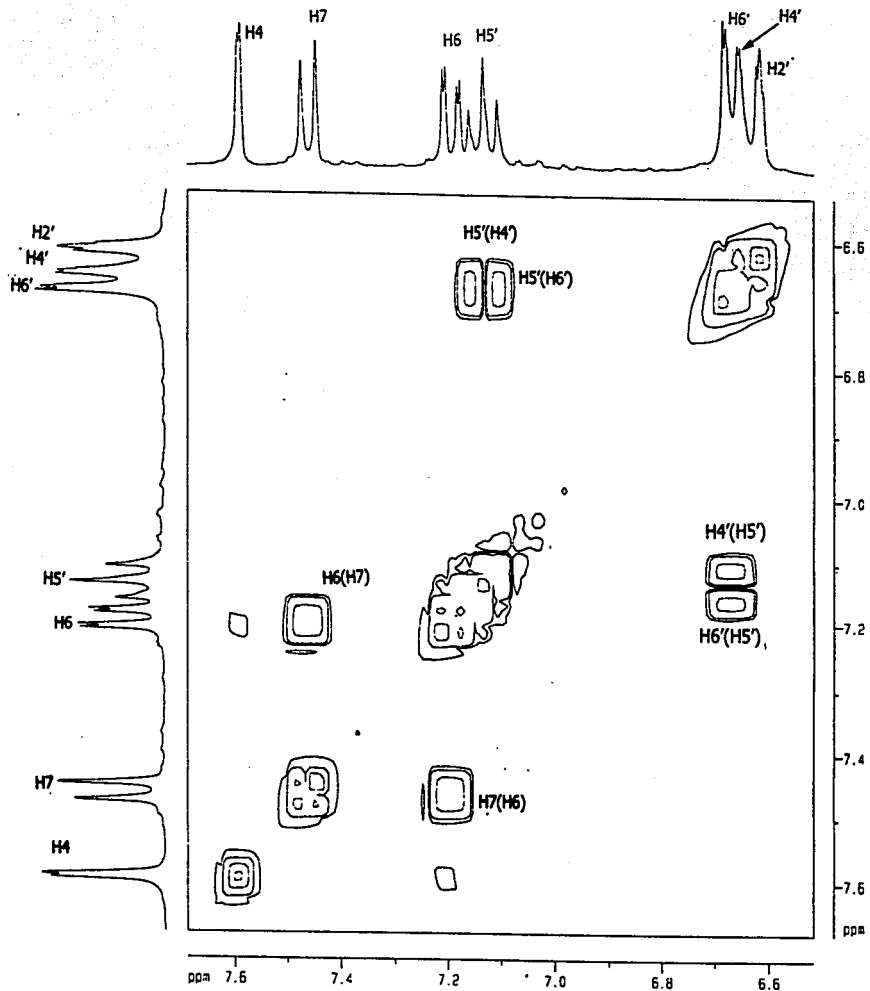
5-[m-metoxi-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico RMN-¹³C.

Dr-E-Cortes MS-III-4 nr
Experimento: HETCOR



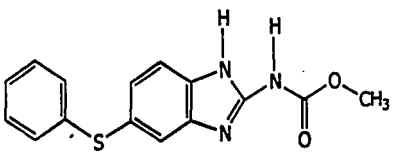
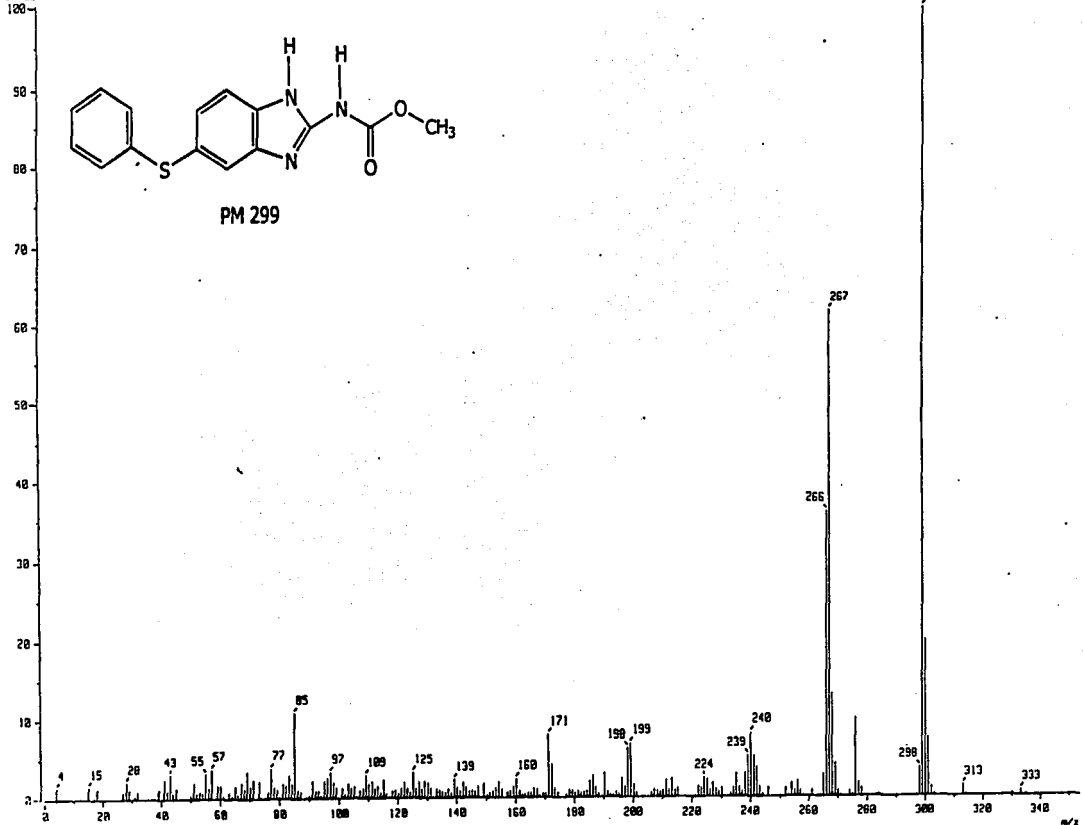
5-[m-metoxi-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico HETCOR.

Dr-E-Cortes MS-III-4 nr
Experimento COSY



[Mass Spectrum]
Data: Dr-Cortés-Eduardo-020 Date: 21-Feb-102 12:45
Sample: MS-III-1
Note: -
Inlet: Direct Ion Mode: EI+
Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]
RT: 0.88 min Scan#: (16,45)-(13,22) Temp: 189.9 deg.C
IP: m/z 299.0000 Int.: 192.76
Output m/z range: 0.0000 to 353.7092 Cut Level: 0.00 %

2027102

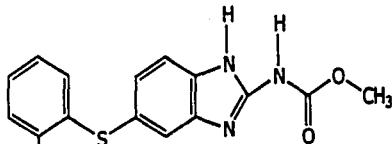


PM 299

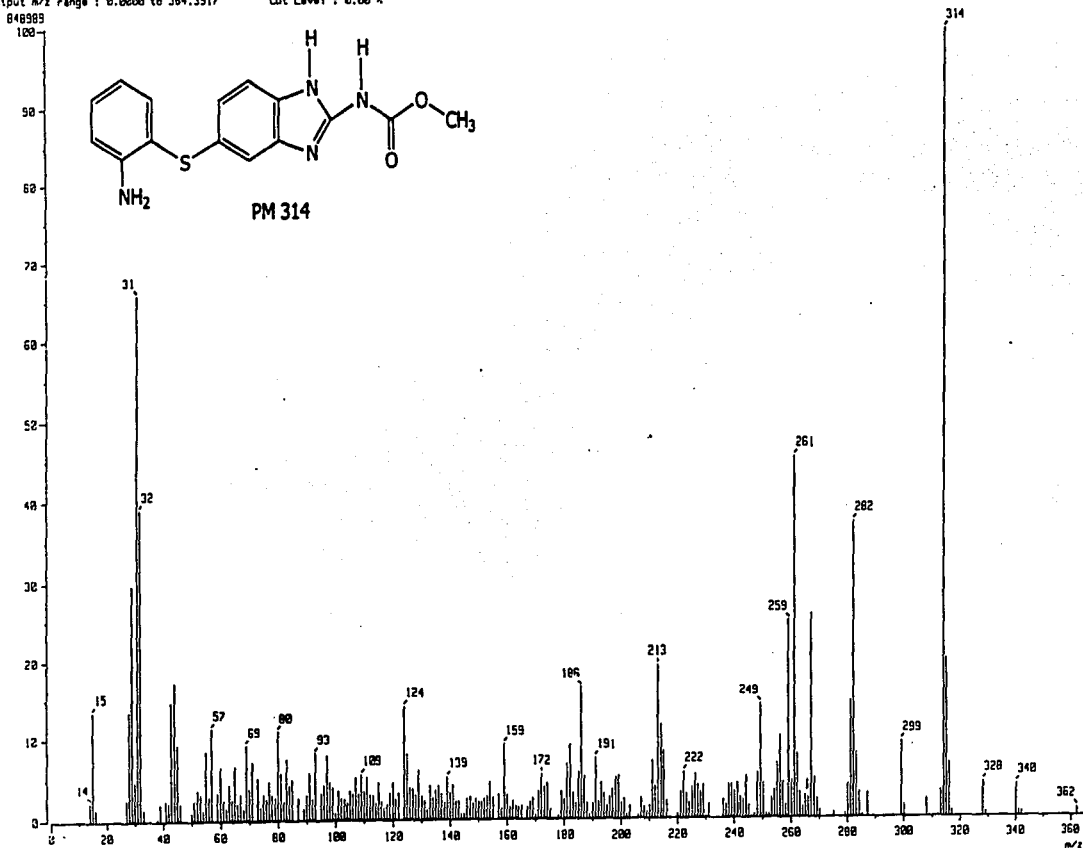
99

5-[thiophenyl]-1H-benzimidazol-2-yl-methyl ester of carbonic acid.

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Cortes-Eduardo-843 Date : 26-Jan-82 05:49
Sample: MS-111-3
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (M⁺-Linear)
RT : 1.48 min Scan# : (22,79)-(117,32) Temp : 130.9 deg.C
BP : m/z 314.0000 Int. : 88.73
Output m/z range : 0.0000 to 354.3517 Cut Level : 0.00 %



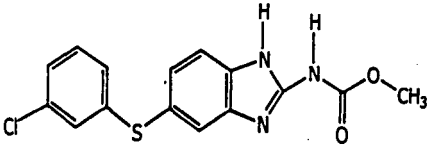
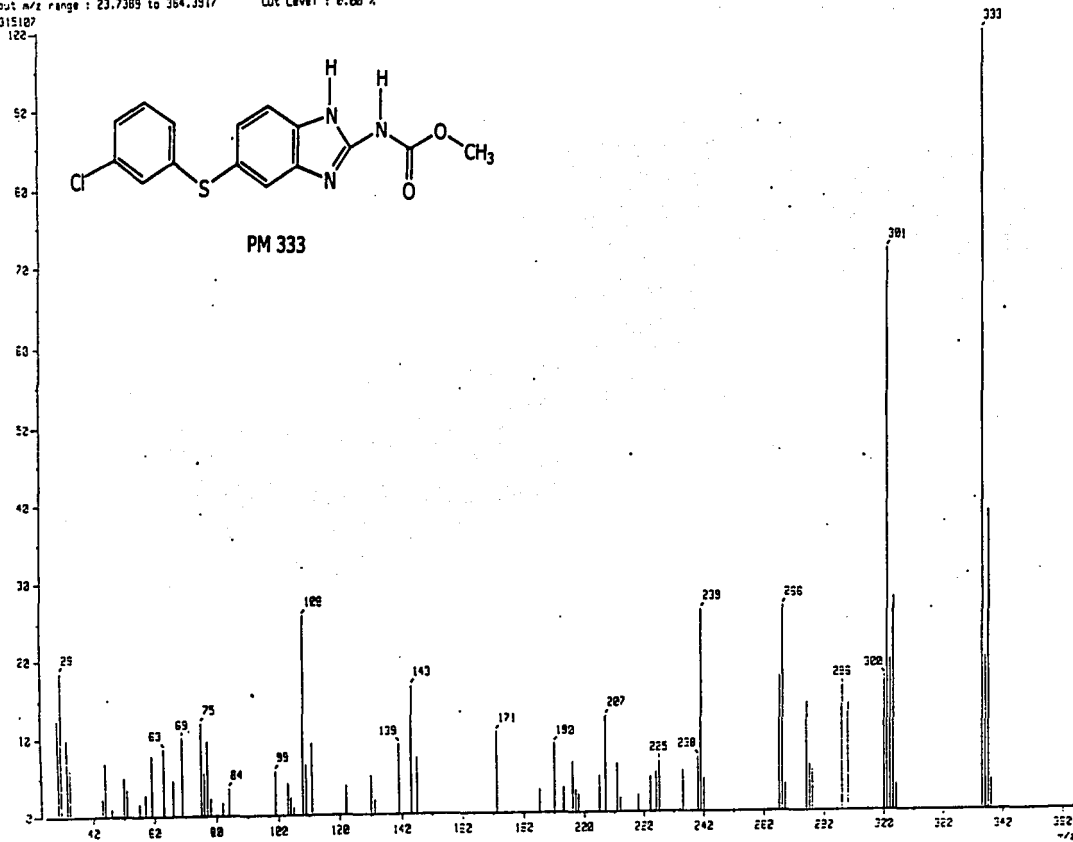
PM 314



67

5-[o-amino-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico.

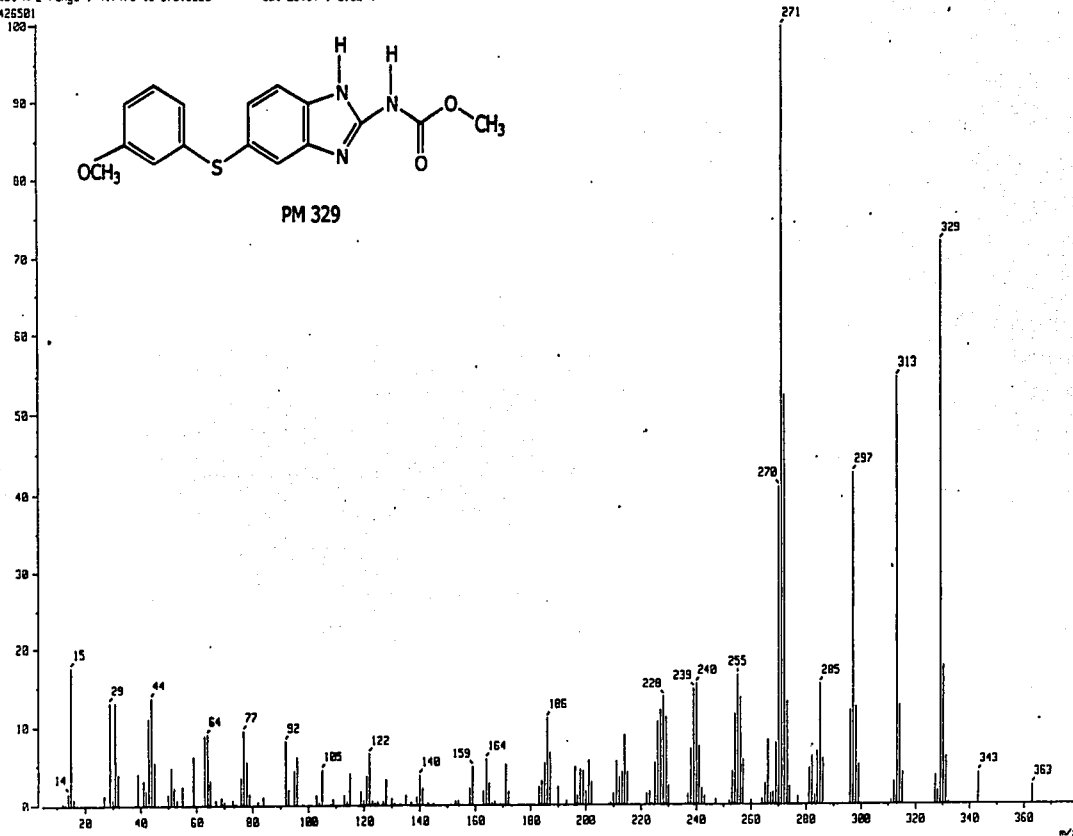
Mass Spectrum)
Date : Dr-Cortes-Eduardo-844 Date : 25-Mar-102 12:01
Sample: MS-III-7
Note : Javier-Perez Ion Mode : EI+
Inlet : Direct
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear) Temp : 317.2 deg.C
RT : 2.14 min Scan# : (59,87)
EP : m/z 333.0208 Int. : 29.96
Output m/z range : 23.7389 to 364.3917 Cut Level : 0.00 %



PM 333

5-[m-cloro-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico.

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Cortés-Eduardo-094 Date : 03-Jan-102 08:45
Sample: MG-III-4
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 1.45 min Scan# : (17,82)-(17,29) Temp : 153.2 deg.C
DP : m/z 271.0000 Int. : 40.55
Output m/z range : 4.7470 to 379.8220 Cut Level : 0.00 %



5-[m-metoxi-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico.

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-227

Date : 21-Feb-102 12:40

Sample: MS-111-5

Note : -

Inlet : Direct Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 0.54 min Scans : (13,51)-(10,20)

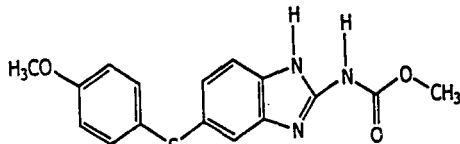
Temp : 99.0 deg.C

SP : m/z 276.0000 Int. : 166.13

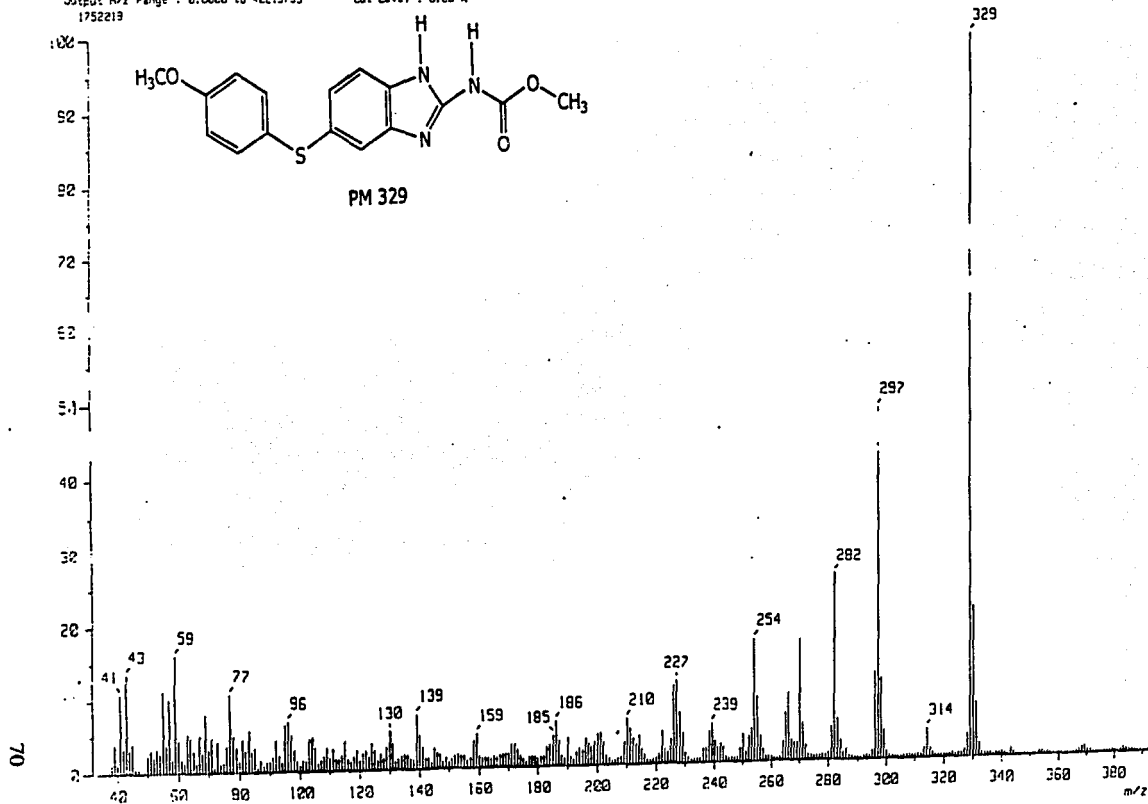
Output m/z range : 0.0000 to 402.3739

Cut Level : 0.00 %

1752219

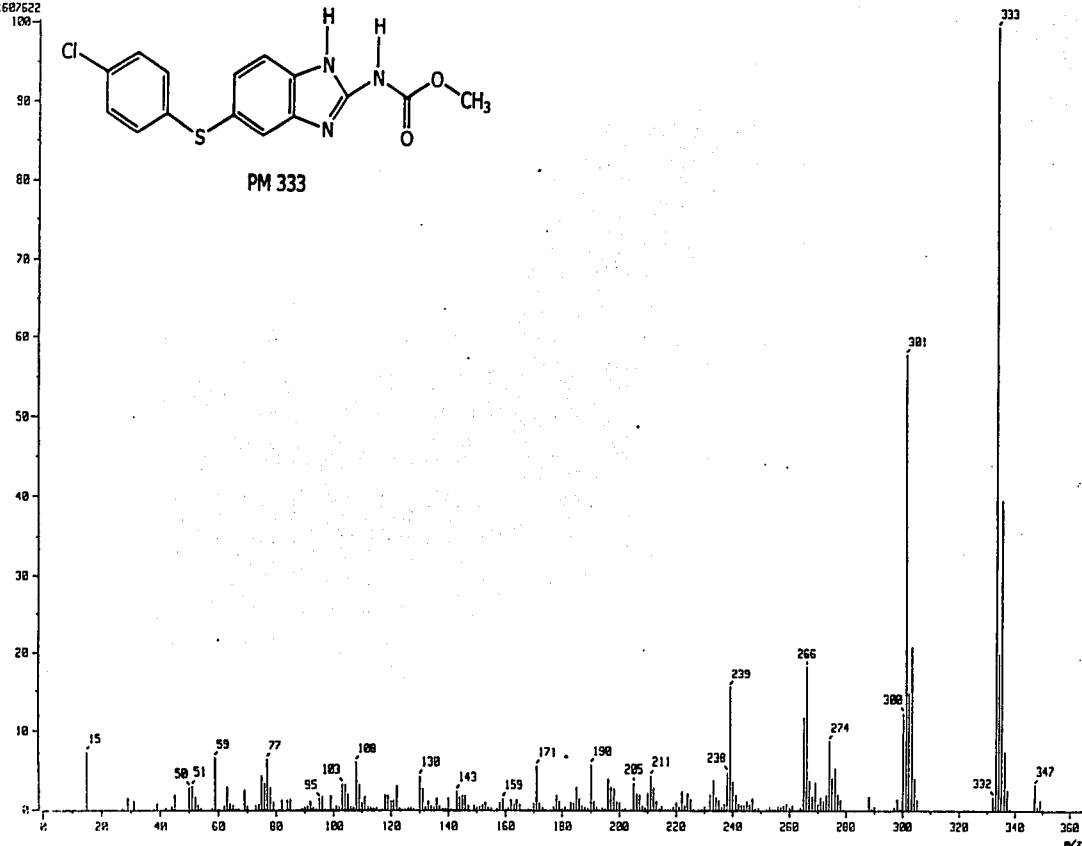


PM 329



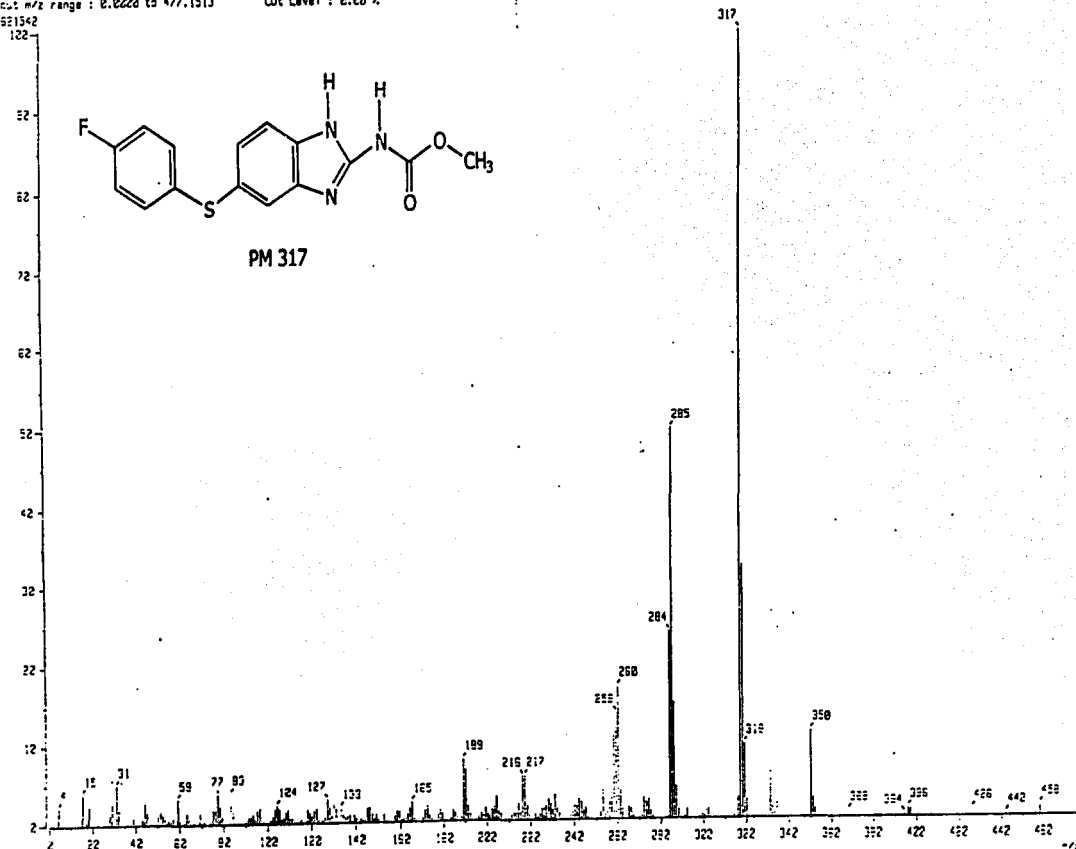
5-[p-metoxi-tiopenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Cortes-Eduardo-045 Date : 27-Mar-102 11:12
Sample: MS-111-6
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 1.65 min Scan# : (43,70)-(29,58) Temp : 295.4 deg.C
BP : m/z 333.0000 Int. : 152.67
Output m/z range : 0.0000 to 364.3917 Cut Level : 0.00 %



5-[p-cloro-tiopenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico.

(Mass Spectrum)
Data : Dr-Cortes-Eduardo-273 Date : 11-Jan-182 16:59
Sample : S-1111-8
Note :
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (M+-Linear)
RT : 1.34 min Scan# : (37,68)-(29,43) Temp : 182.5 deg.C
BP : m/z 317.0220 Int. : 249.29
Output m/z range : 0.0220 to 477.1513 Cut Level : 0.20 %



5-[p-fluor-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico.

{ Mass Spectrum }

Date : Dr-Cortez-Eduardo-227

Date : 21-Feb-102 12:48

Sample: MS-111-5

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (PF-Linear)

RT : 2.54 min

Scan# : (13,51)-(18,20)

Temp : 99.2 deg.C

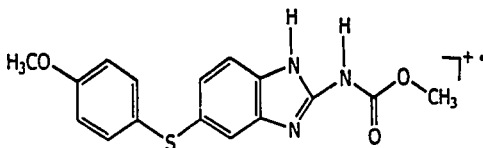
AP : m/z 276.0020

Int. : 166.13

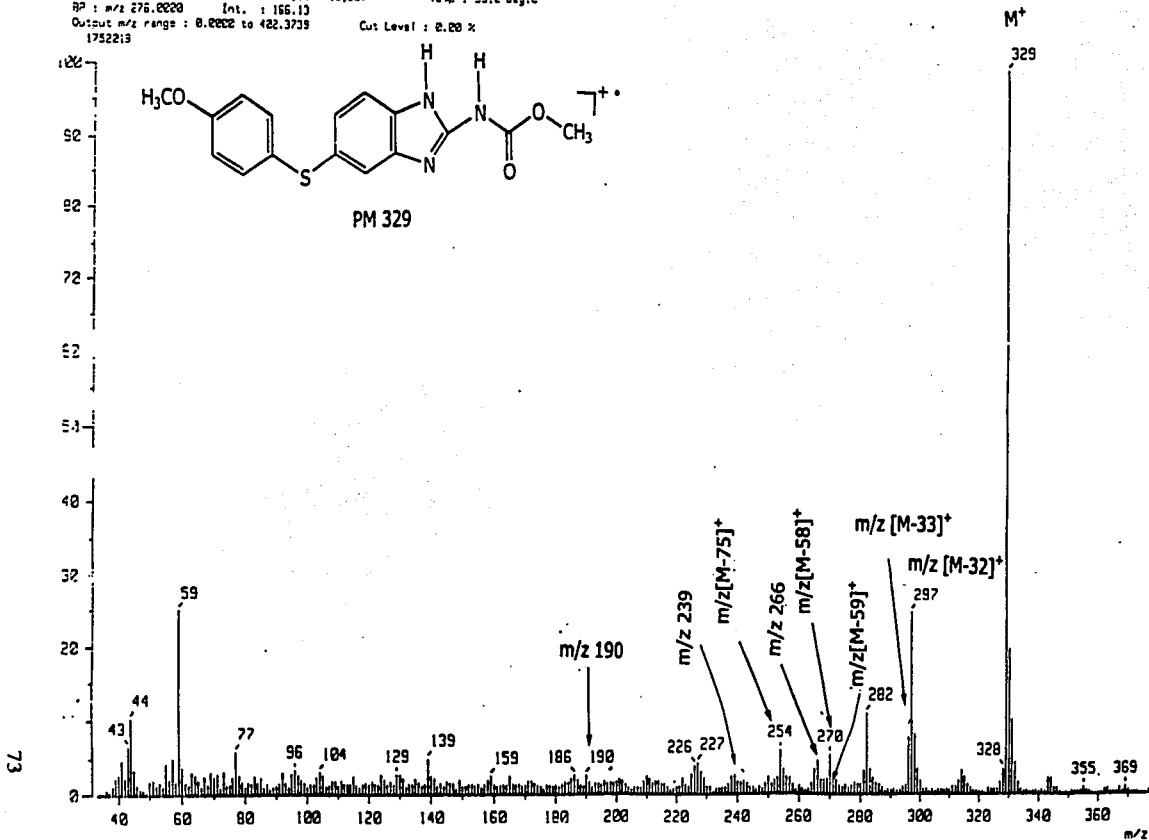
Output m/z range : 0.0000 to 482.3739

Cut Level : 0.00 %

1752213

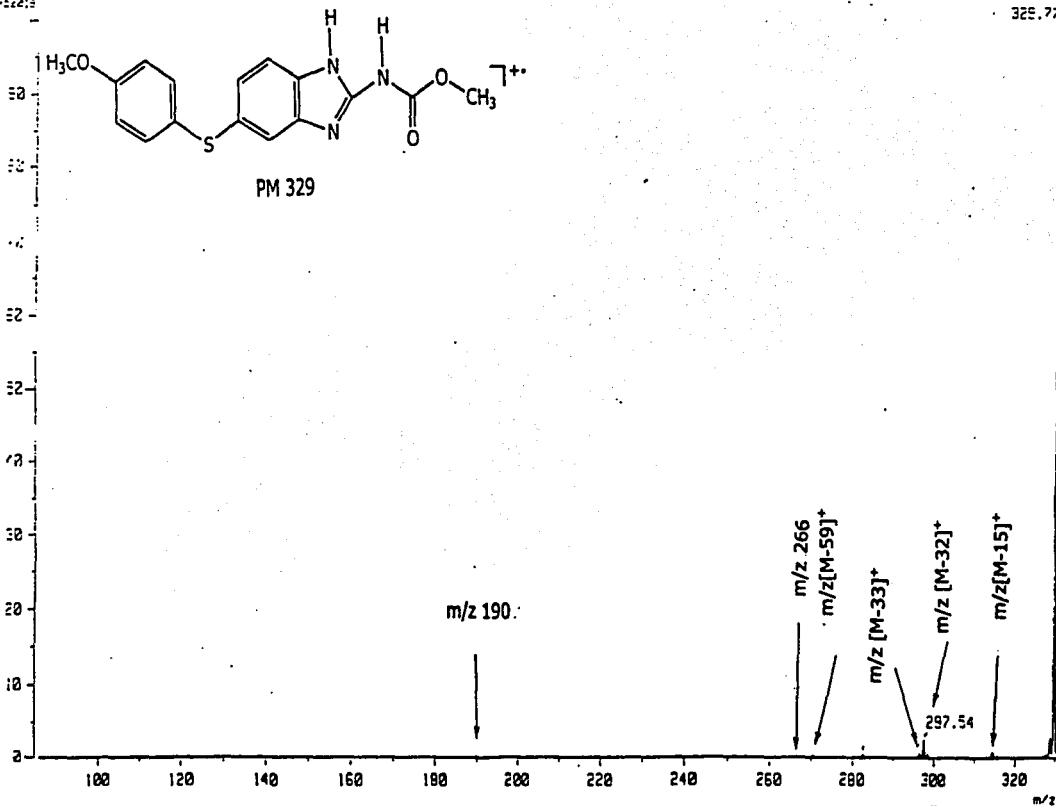


PM 329



5-[p-metoxi-tiopenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico (Fragmentos más importantes).

: Mass Spectrum)
 Data : D-Cortes-Eduardo-027 Date : 21-Feb-122 12:42
 Sample: MS-111-5
 Note : -
 Orbit : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (M+-Linear)
 A1 : 2.34 min Scan : (12,51)-(18,22) Terc : 93.8 deg.C
 B1 : m/z 275.2228 Int. : 155.13
 Output m/z range : 0.0222 to 482.3729 Cut Level : 0.20 %
 1752212



5-[p-metoxi-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico CID.

(Magi Spectrum)

Data : Dr-Cortes-Eduardo-253

Date : 25-Dec-10 12:19

Sample: MS-II-1

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Lines+)

RT : 0.97 min

Scan# : (9,57)-(51,55)

Temp : 72.6 deg.C

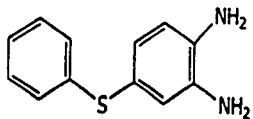
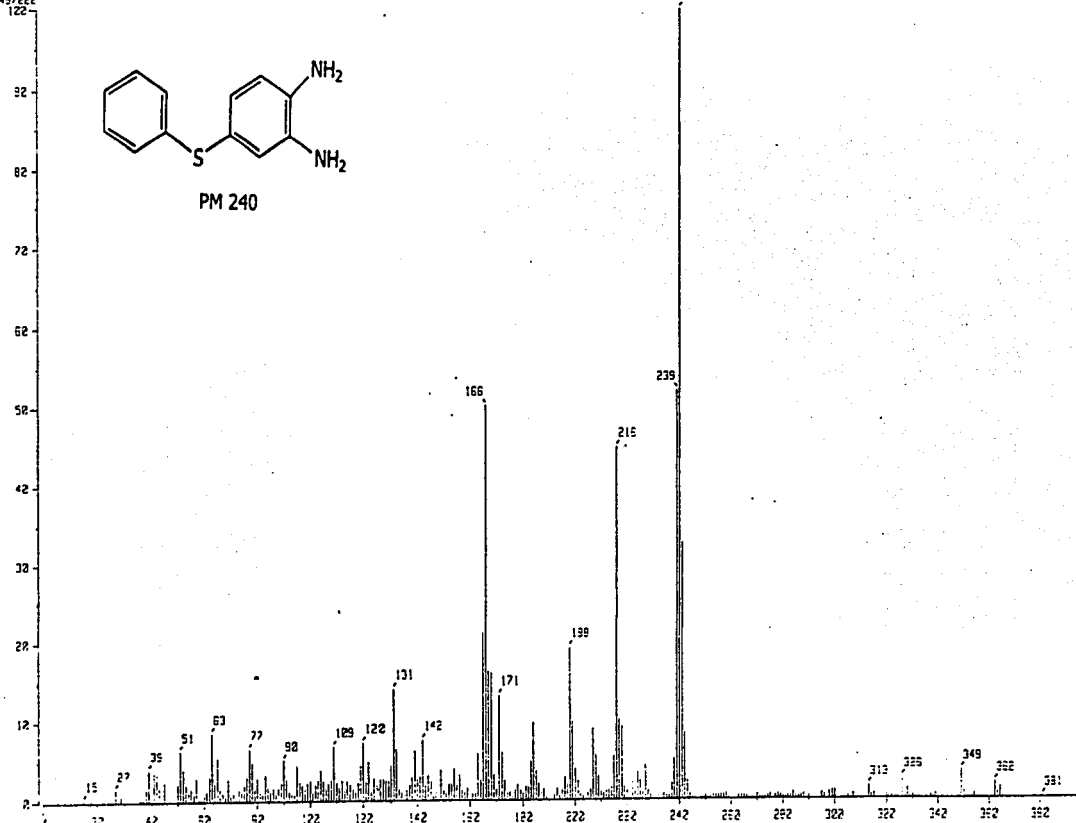
SP : m/z 242.0000

Int. : 239.15

Output m/z range : 0.0000 to 395.2522

Cut Level : 0.00 %

2497222



PM 240

75

4-[tiofenil]-1, 2-fenilendiamina.

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-289

Date : 21-Jun-2005 05:42

Sample: MS-11-3

Note : -

Inlet : Extract [Ion Mode: EI+]

Spectrum Type : Normal Ion [M+-Linear]

RT : 2.33 min Scan : (7,21)-(14,9)

Temp : 67.6 deg.C

BP : m/z 231.0222 Int. : 592.78

Output m/z range : 28.4866 to 291.9881 Cut Level : 0.00 %

6252553

122

92

62

72

52

32

12

2

100

80

60

40

20

0

100

80

60

40

20

0

100

80

60

40

20

0

100

80

60

40

20

0

100

80

60

40

20

0

100

80

60

40

20

0

100

80

60

40

20

0

100

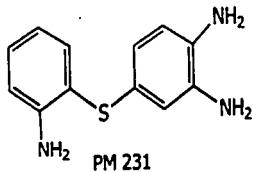
80

60

40

20

0



231

76

4-[o-amino-tiofenil]-1, 2-fenilendiamina.

[Mass Spectrum]

Date : Dr-Cortes-Eduardo-047

Date : 09-Jan-02 06:39

Sample: MS-II-7

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [M⁺-Linear]

RT : 1.39 min

Scan# : (10,04)-(7,27)

Temp : 71.6 deg.C

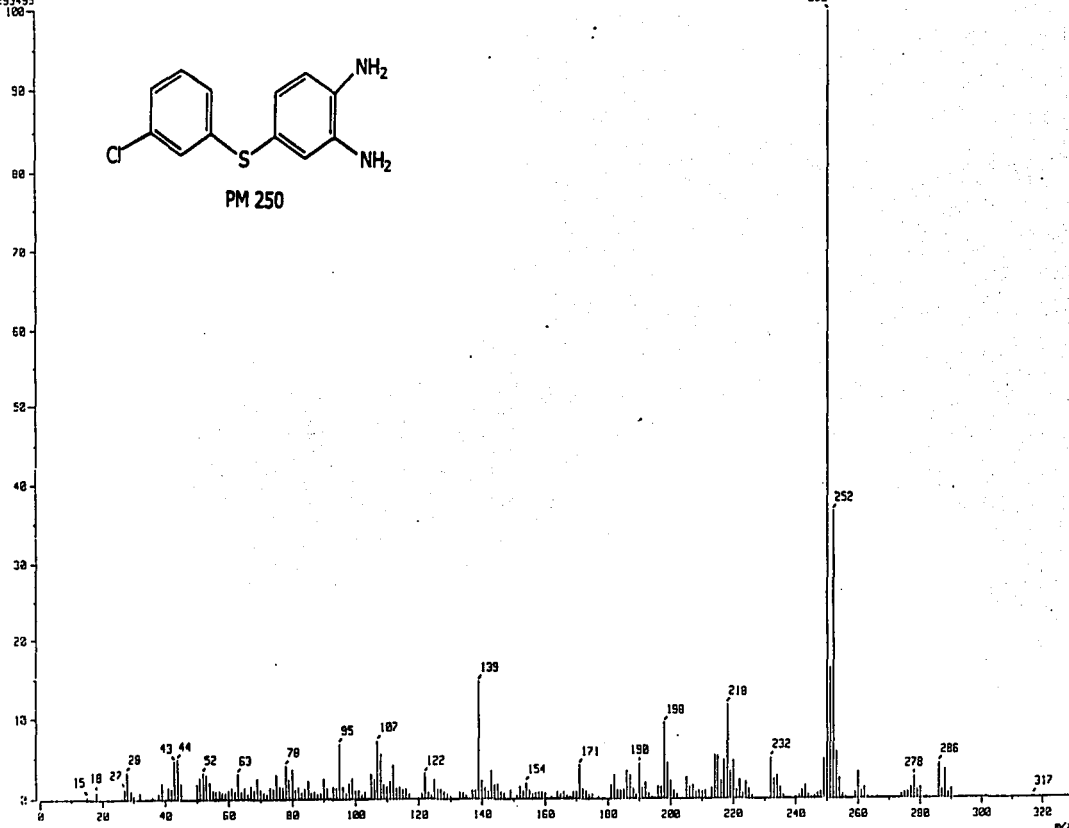
BP : m/z 258.0000

Int. : 314.09

Output m/z range : 0.0000 to 329.9703

Cut Level : 0.00 %

3293495



4-[m-chloro-tiofenil]-1, 2-fenilendiamina.

[Mass Spectrum]

Data : D-Cortes-Eduardo-232

Date : 21-Jun-1998 05:45

Sample : PS-11-4

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Electron Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 2.27 min

Scan# : (5,163)-(3,7)

Temp : 78.4 deg.C

PP : m/z 245.8222

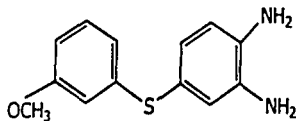
Int. : 527.85

Output m/z range : 29.5736 to 389.7923

Cut Level : 0.00 %

5542476

122



PM 246

82

72

62

52

42

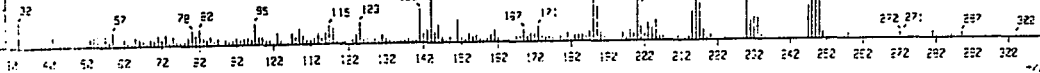
32

22

12

2

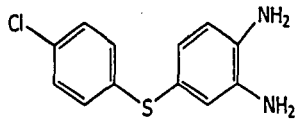
246



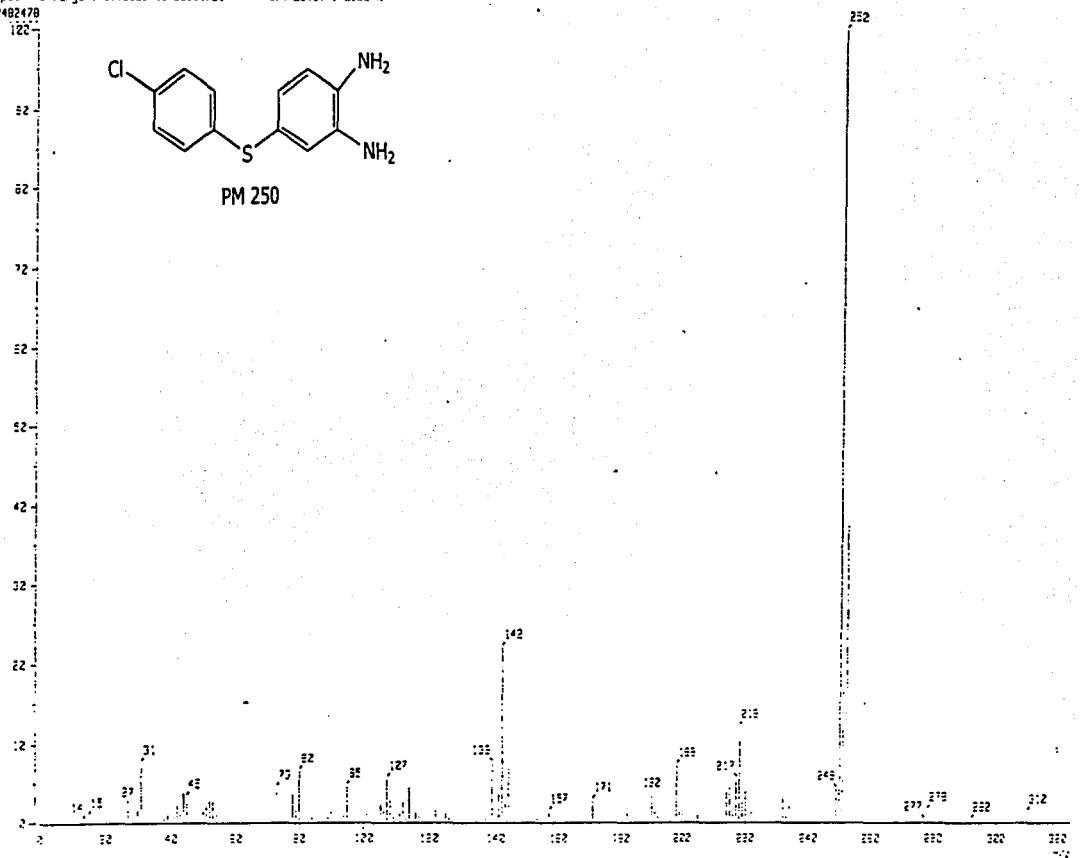
78

4-[p-metoxi-tiofenil]-1,2-fenilendiamina.

Sample: MS-II-6 Date: 11 Jun 1980 09:03
Note: -
Inlet: Direct Ion Mode: E+
Spectrum Type: Normal Ion (PF-Linear)
RT: 8.73 min Scan#: (14,37)-(19,20) Temp: 73.3 deg.C
BP: m/z 231.0000 Int.: 236.07
Output m/z range: 38.8685 to 293.1751 Cut Level: 0.00 x
2482478



PM 250



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

4-[p-cloro-tiofenil]-1, 2-fenilendiamina.

Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-012

Date : 04-Jan-02 09:30

Sample: MS-II-8

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 0.97 min Scan# : (9,57)-(7,18)

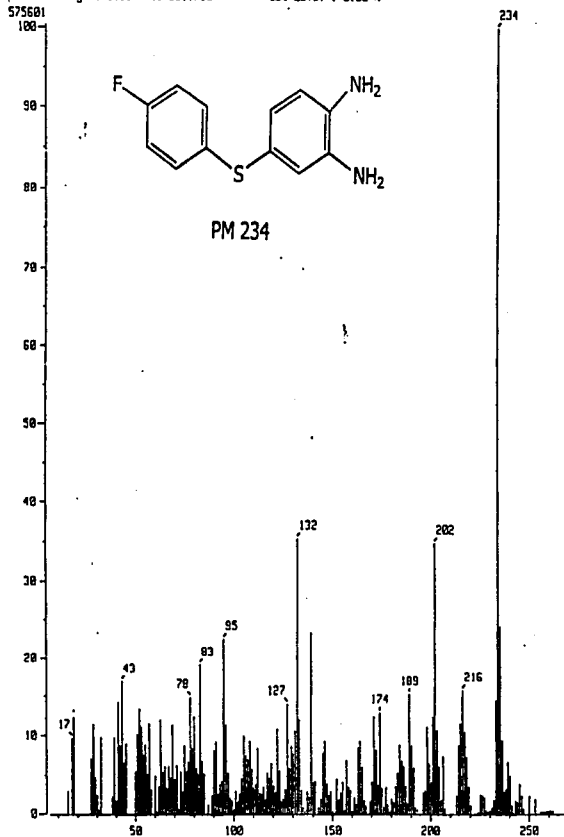
Temp : 92.6 deg.C

SP : m/z 234.0000

Int. : 54.74

Output m/z range : 5.9347 to 531.7507

Cut Level : 0.00 %



08

4-[p-fluor-tiofenil]-1, 2-fenilendiamina.

Sample: MS-1-1

Note:

Inlet: Direct Ion Mode: EI+

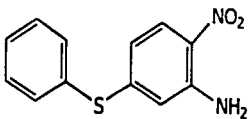
Spectrum Type: Normal Ion (MF-Linear)

RT: 0.27 min Scan#: (5,15)-(4,8) Temp: 70.4 deg.C

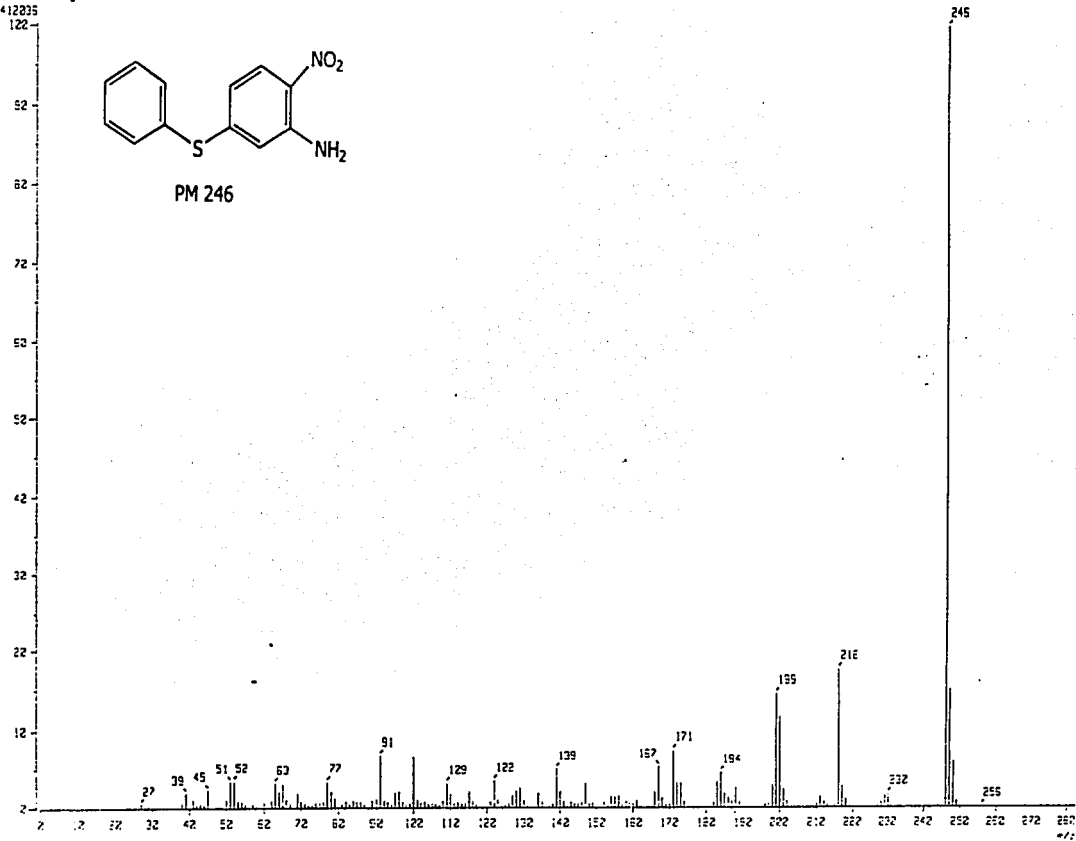
EP: m/z 246.0222 Int.: 324.46

Output m/z range: 0.0220 to 292.4926 Cut Level: 0.00 %

3412035



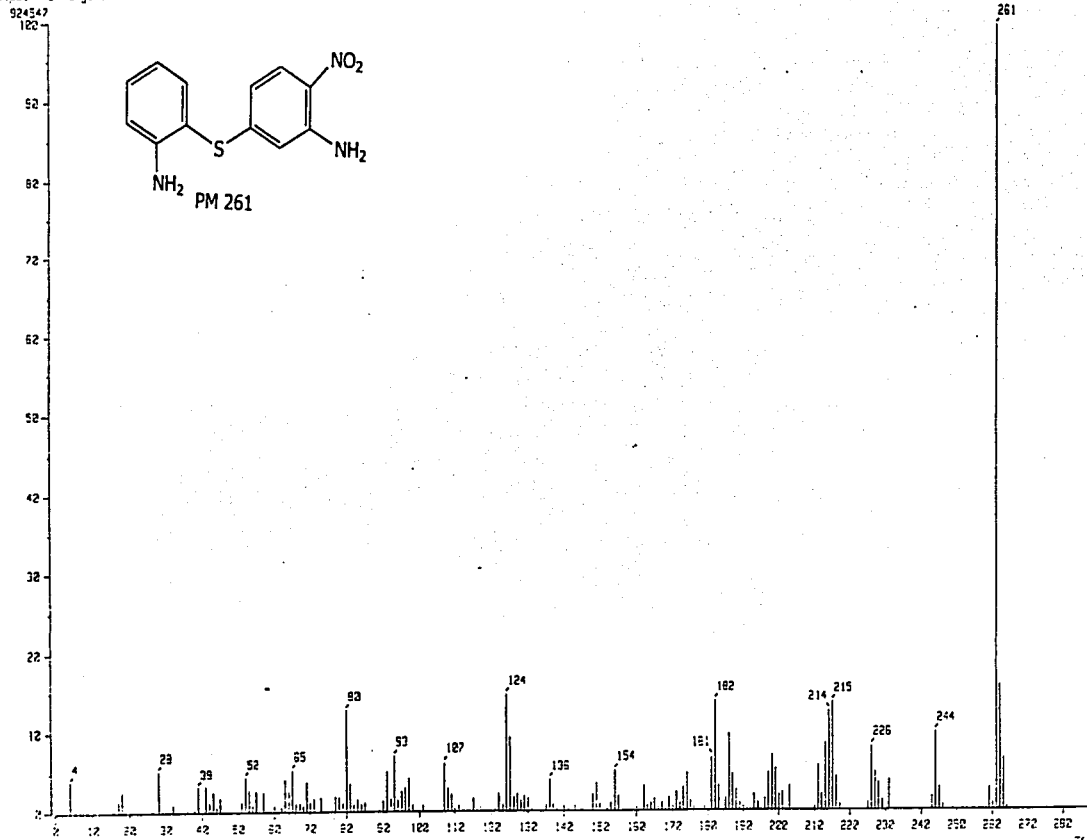
PM 246



18

5-(tiofenil)-2-nitroanilina.

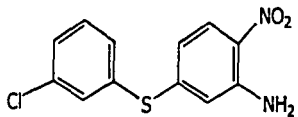
[Mass Spectrum]
Date : Dr-Cortes-Eduardo-261 Date : 03-Jun-00 05:55
Sample: Ms-1-3
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 0.79 min Scan# : (17,39)-(13,22) Temp : 129.8 deg.C
EP : m/z 261.0228 Int. : 89.17
Output m/z range : 2.0020 to 299.4273 Cut Level : 0.00 %



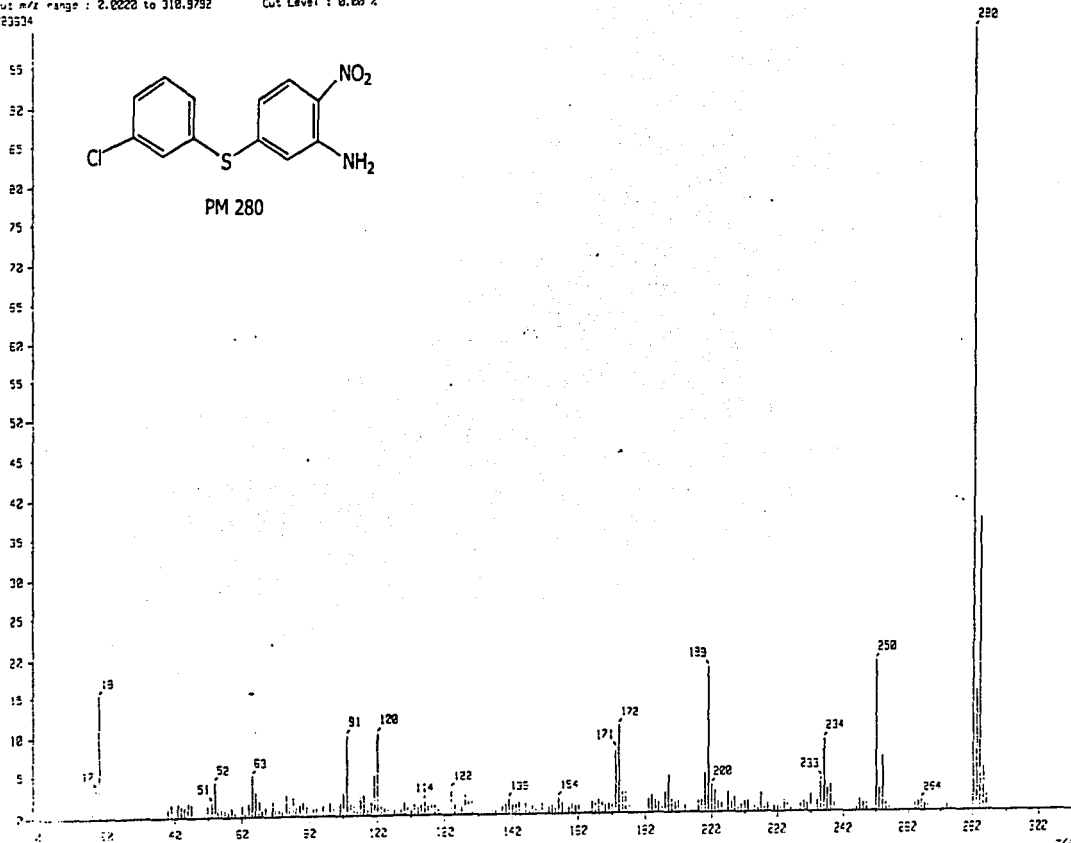
82

5-[o-amino-tiofenil]-2-nitroanilina.

[Mass Spectrum]
Data : D-Cortes-Eduardo-224 Date : 30-May-122 07:25
Sample: Ms-1-7
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 1.05 min Scan : (20,53)-(19,30) Temp : 121.0 deg.C
BP : m/z 292.2202 Int. : 170.59
Output m/z range : 2.0220 to 310.9792 Cut Level : 0.00 %
1723234



PM 280



83

5-[m-cloro-tiofenil]-2-nitroanilina.

[Mass Spectrum]

Data : D-Cortes-Eduardo-226

Date : 30-May-198 07:32

Sample: Ms-1-4

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 2.32 min

Scan# : (3,13)-(3,6)

Temp : 93.0 deg.C

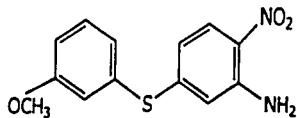
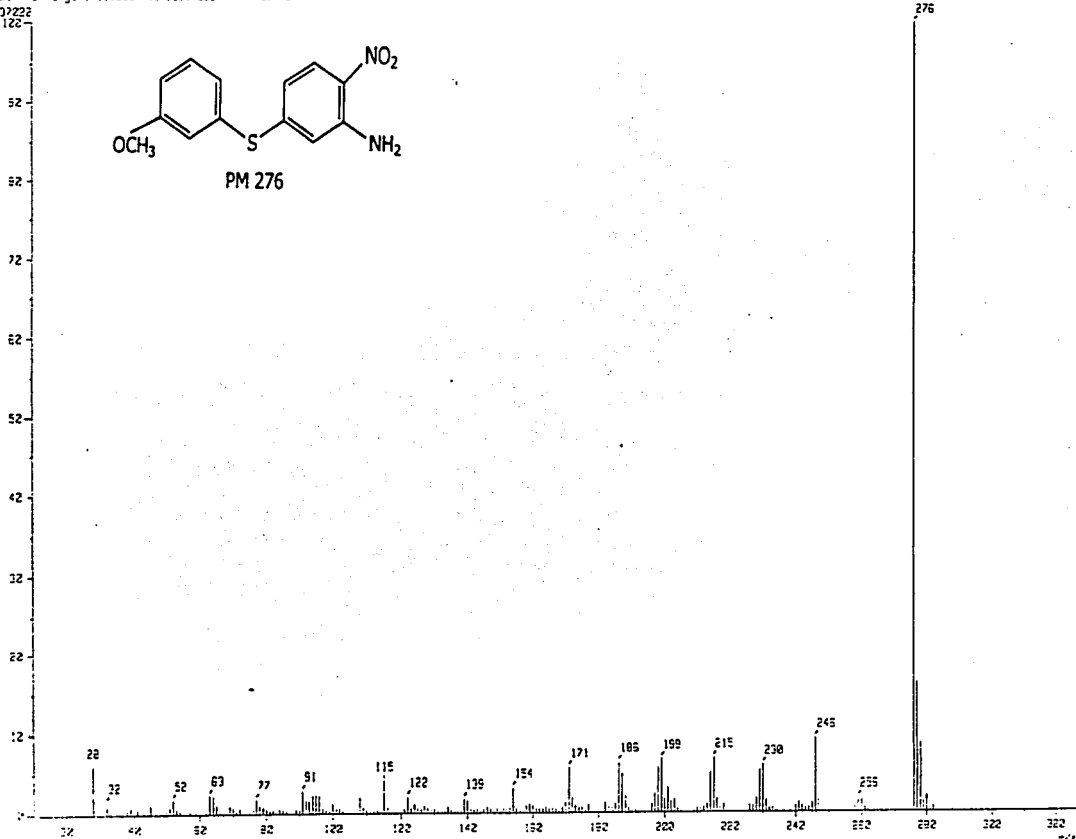
EP : m/z 276.2228

Int. : 484.87

Output m/z range : 11.8594 to 326.4295

Cut Level : 0.00 %

423/222
126



PM 276

5-[m-metoxi-tiofenil]-2-nitroanilina.

[Mass Spectrum]

Date : Dr-Cortes-Eduardo-025

Date : 21-Feb-02 12:35

Sample: MS-1-5

Name : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 0.55 min

Scan# : (11,27)-(8,15)

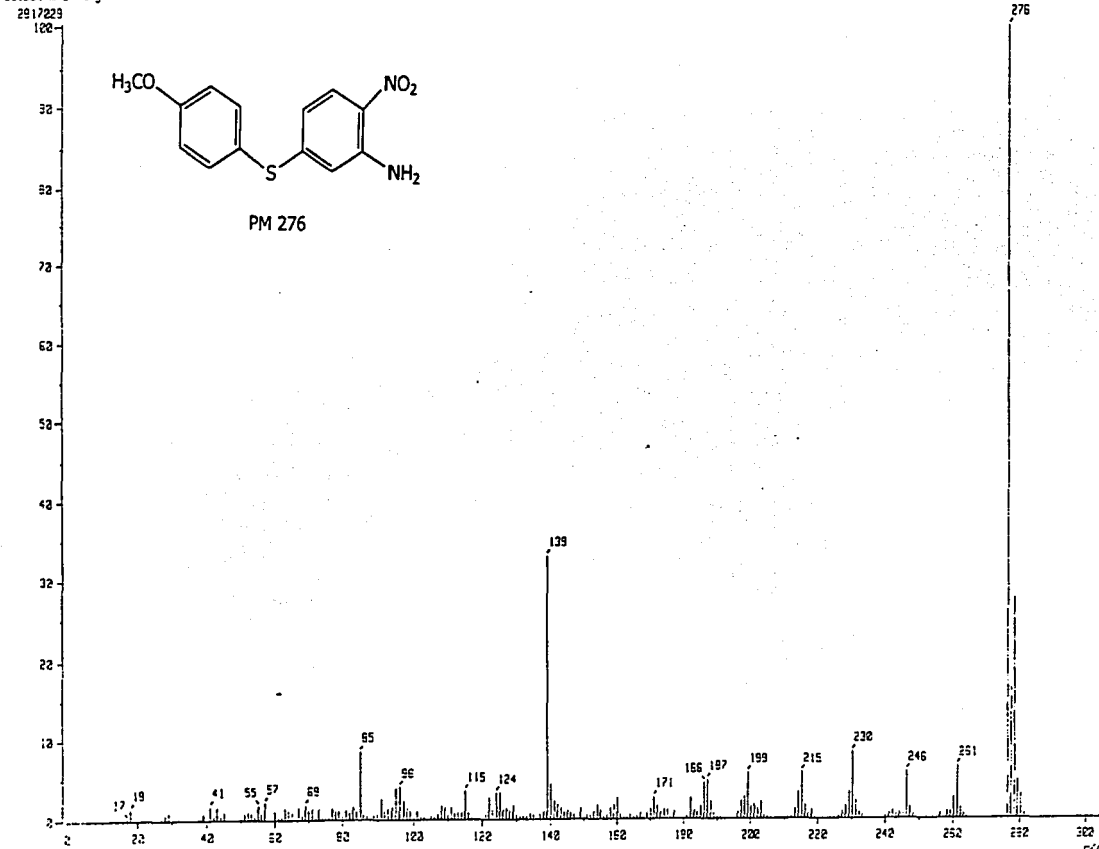
Temp : 76.9 deg.C

BP : m/z 276.0000

Int. : 267.88

Output m/z range : 0.0000 to 305.0445

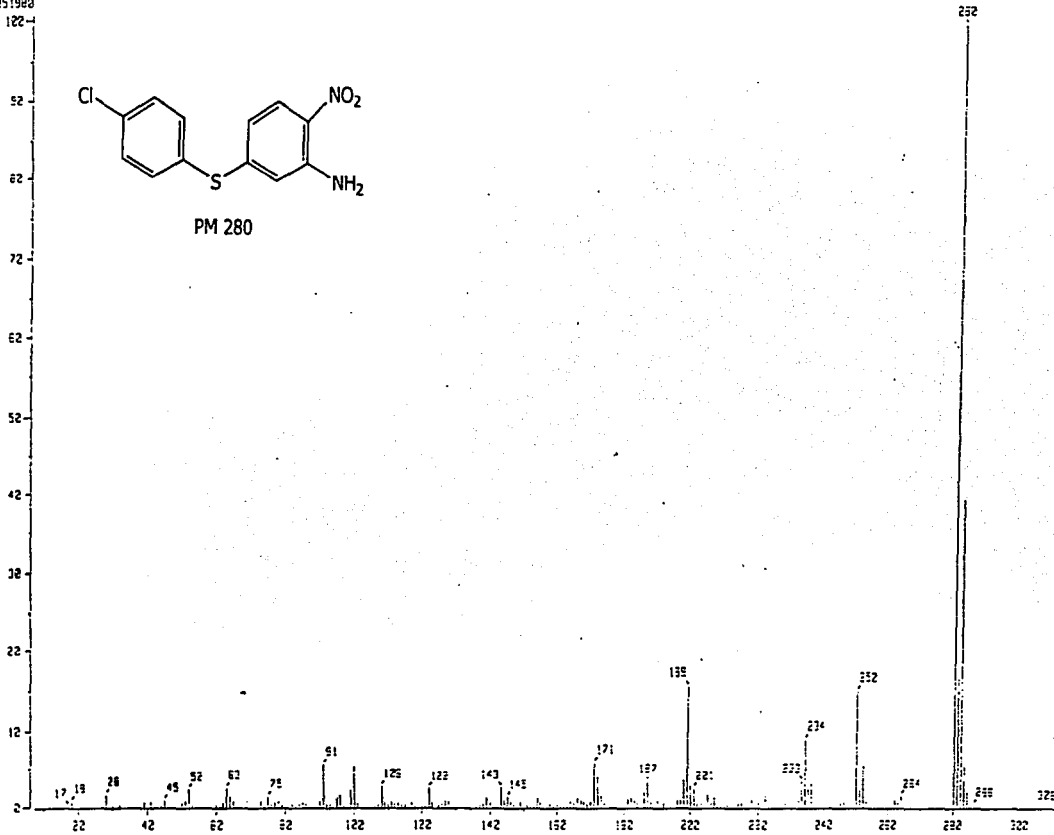
Cut Level : 0.00 %



85

5-[p-metoxi-tiofenil]-2-nitroanilina.

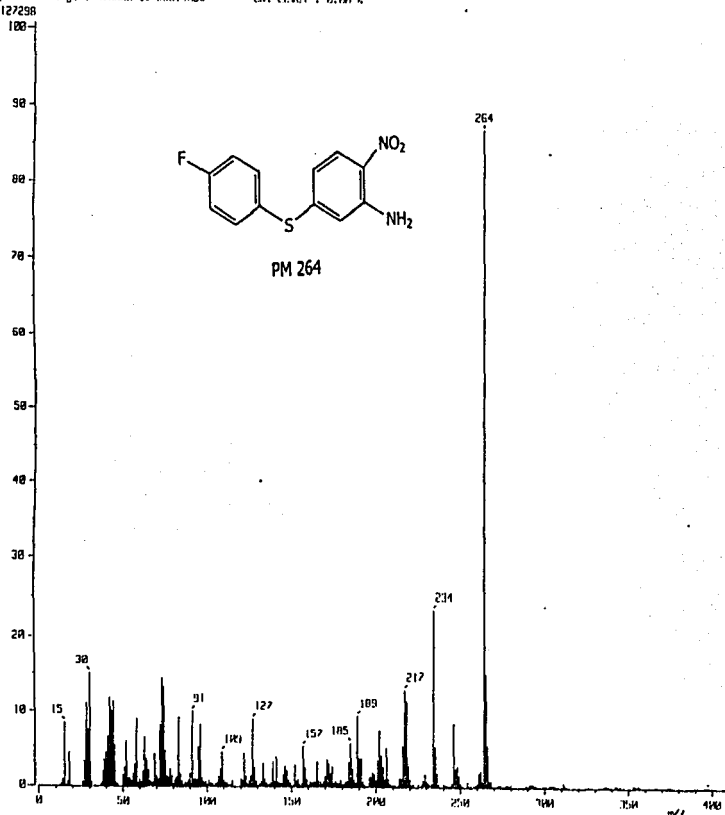
[Mass Spectrum]
Data : Dr-Cortes-Eduardo-227 Date : 30-May-1991 07:35
Sample: Ms-1-6
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (M⁺-Linear)
RT : 0.43 min Scan# : (5,30)-(4,14) Temp : 112.8 deg.C
EP : m/z 261.0000 Int. : 366.30
Output m/z range : 0.0000 to 293.1751 Cut Level : 0.00 %
J051980



98

5-[p-chloro-tiofenil]-2-nitroanilina.

[Mass Spectrum]
Date : Dr-Cortes Eduardo 06/0 Date : Di-De: 19/ 10/07
Sample: PG-1-B
Note :
Inlet : Direct Ion Mode : I I
Spectrum type : Normal Ion (M-Linear)
RT : 0.42 min Scan# : (1,70)-(2,6) Temp : 49.1 deg.C
BP : m/z 73.0000 Int. : 580.99
Output m/z range : 0.0000 to 500.1465 Cut Level : 0.100 %



87

5-[p-fluor-tiofenil]-2-nitroanilina.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-J.B. Wrioth, *Chem.Rev.* (1951); **48**, 397; Grinnmett, Advn. *Heterocyclic Chem*, (1970), **5**, 156; "The Chemistry of heterocyclic compounds " Part I A. .Weissberger, Ed. Interscience, New York, 1953, 243.
- 2.-D.N Preston, *The Chemistry of Heterocyclic compounds*. (1981). Part I **40**; 6-20.
- 3.- R, Bonnet, *Chem. Rev.* (1953) **63**, 573; H.H.Hill, J.M. Pratt and R.J. Williams, *Chem. Brt.* (1956).**5**, 156.
- 4.Brown, H.D. Matzak, A.R. , Lives, I.R. *Journal of Chemical Society*, (1961) , **83**. 1764-1765.
- 5.-Baeder, C., Bahr, H. . Christ, O. *Experientia*, (1980) **30**, 753-754.
- 6.-Averkin, E.A. , Beard, C.C., Dvorak, C.A. *Journal of Medical Chemistry*, (1975) **18**, 1164-1166.
- 7.-Theodorides,V.J., DiCuiollo, Cj., Nawalinski,T .*American Journal of Veterinary Research*, (1977) **30**, 809-814.
- 8.-Corba,J., Hovoka, J., Spaldonova, R., Staffa, P., Legeny. *Chem Rev*, (1987), **24**, 227-235.
- 9.- De latour,. P., Pharmakinetics and metabolism of anthelmintic in ruminants. **12 the Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Montreal**, (1987) 41 .
- 10.-Bovey, A. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.. 2^a Ed. Academic Press. New York, 1998.

- 11.-Silverstein, R.M. Spectrometric Identification of Organic Compounds. Ed. John Wiley & Wesley Iberoamericana. USA, 1991.
- 12.-Becker, D. High Resolution NMR. Theory & Chemical Applications. 2ª Ed. Academic Press, New York, 1980.
- 13.-Duddeck, H.; Dietrich, W. Structure Elucidation by Modern NMR. Ed. Steinkopff Verlag. New York, 1989.
- 14.-Wade, L.G. Química Orgánica, 2ª Ed., Prentice , México, 1993. 482-487.
- 15.-Watson, J.T. Introduction to mass Spectrometry. 3ed. Lippincott-Raven. USA , 1997.
- 16.-Hoffman, E.; Charette, J. Mass Spectrometry Principles and Applications. Ed John Wiley & Sons. Paris, 1996.
- 17.-Sosa Mendoza; 5-[(o-; p-)R-tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Éster del Ácido Carbámico.