

Síntesis del 2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 2-etil-1*H*-benzo[*d*]imidazol a partir de de *L*-serina, *L*-treonina, *L*-cisteína.

Eltonh Islas Trejo^{a*}, Antonio Rafael Tapia Benavides^a, Oscar Suárez Castillo^a, Margarita Tlahuextl^{a*}

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Área académica de Química, Carr. Pachuca-Tulancingo Km 4.5, C. P. 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México

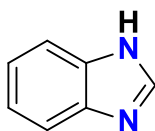
Resumen

El 2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**1**) y 2-etil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**2**) se obtuvieron mediante la reacción de *o*-fenilendiamina con *L*-serina, *L*-cisteína o *L*-treonina respectivamente. La inducción de la reacción se llevó a cabo mediante el uso de dos metodologías alternativas: Inducción térmica o Radiación de microondas (MW). El uso de dichos procesos sintéticos resultó ser sencillo y eficiente. La estructura molecular de **1** y **2** se determinó por RMN de ¹H, ¹³C y difracción de rayos-X. El mecanismo de reacción probable que se propone en el presente trabajo involucra la pérdida de agua, cianuro de hidrógeno y migración de átomos de hidrógeno (o del grupo metilo).

Palabras Clave: 2-metilbenzimidazol, 2-etilbenzimidazol, α -aminoácidos, *o*-fenilendiamina, microondas, RMN.

1. Introducción

El bencimidazol (Esquema 1) es un compuesto químico importante debido a su actividad biológica (Keri, 2014). Además, este heterociclo se encuentra en diversos fármacos con actividad antidepresiva (Özgür, 2009), antibacterial (Kumar, 2013) y desparasitante (Alasmay, 2015). Por otra parte, se ha informado que derivados bencimidazólicos son utilizados para la fabricación de nuevos materiales emisores de luz (Thompson, 2013) o como catalizadores en la síntesis de alcoholes quirales (Li, 2012).



Esquema 1: Bencimidazol.

El primer bencimidazol (2,5-dimetilbencimidazol) fue sintetizado por Hoebrecker en 1872, llevando a cabo la reducción y deshidratación del 2-nitro-4-metilacetanilida. Un método de obtención general de bencimidazoles consiste en la condensación de *o*-fenilendiamina y ácidos carboxílicos (Alaqeel, 2017). De todas las rutas sintéticas utilizadas hasta ahora, es probable que el método de Phillips sea el más empleado para la síntesis de bencimidazoles (Phillips, 1928). En este proceso el ácido clorhídrico concentrado actúa como catalizador al protonar los grupos OH y permitir la formación eficiente de agua.

Por otra parte, en la literatura se han reportado metodologías de síntesis de bencimidazoles que requieren la

utilización de catalizadores como: complejos metálicos (Blacker, 2009), resinas de intercambio catiónico (Padalkar, 2012) o líquidos iónicos (Nadaf, 2004). Asimismo, estas reacciones se han promovido via el uso de microondas (Jun, 2002), temperaturas altas (Chen, 2014) o ultrasonido (Kumar 2014) porque mediante estas formas de inducción energética se pueden mejorar los rendimientos de reacción y disminuir los tiempos totales de los procesos sintéticos.

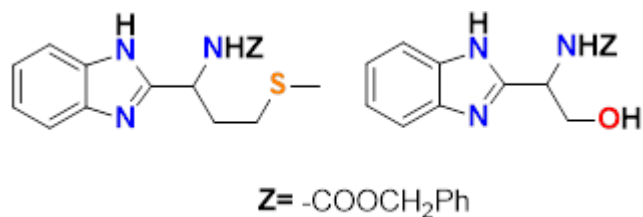
1.1. Bencimidazoles derivados de α -aminoácidos.

La búsqueda de fármacos nuevos ha llevado a la funcionalización del anillo bencimidazólico. Por esta razón, diversos grupos de investigación se han enfocado en la síntesis de bencimidazoles con actividad biológica relevante a partir de aminoácidos (Avila-Montiel, 2015). Los aminoácidos son la unidad básica de las proteínas, y juegan un rol importante en diversos procesos biológicos, como en la síntesis de enzimas y hormonas (Akram, 2011). En general, los aminoácidos contienen por lo menos un grupo amino y otro carboxílico. Por ello, es factible obtener bencimidazoles a partir de estos compuestos.

Los α -aminoácidos tienen dos o más centros reactivos que hacen difícil y costosa su derivatización. Por lo regular, para la obtención de nuevos productos a partir de estos compuestos se realiza la protección del grupo amino y se activa al grupo carboxilo. Así, algunos de los bencimidazoles que tienen actividad fungicida (Maekawa, 1976) se obtienen de la condensación de un α -aminoácido *N*-protegido y la *o*-fenilendiamina en THF utilizando DCC (diclohexilcarbodiimida) como agente ciclante. (Esquema 2).

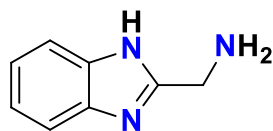
* Autor en correspondencia.

Correo electrónico: eit202020@gmail.com (Eltonh Islas Trejo), tromero@uaeh.edu.mx (Margarita Tlahuextl Romero)



Esquema 2: Bencimidazoles reportados por Maekawa.

Sin embargo, en la literatura también se ha reportado la obtención de bencimidazoles a partir de α -aminoácidos no protegidos. En 2014 Peng *et al* obtuvieron el 2-(aminometil)benzimidazol (2-AMBZ) derivado de la glicina (Esquema 3). Esta metodología consiste en colocar la mezcla de *o*-fenilendiamina, glicina y un catalizador (ácido polifosfórico/ H_3PO_4) bajo irradiación de microondas por 15 minutos. Este proceso resultó ser muy eficiente en comparación con otras metodologías en donde la obtención del 2-AMBZ requiere bastantes horas de reacción (Cescon, 1962).



Esquema 3: 2-AMBZ.

En vista de la importancia que tiene la obtención de bencimidazoles con propiedades biológicas relevantes, en este trabajo se decidió explorar la reactividad de la *o*-fenilendiamina con L -serina, L -cisteína ó L -treonina (Esquema 4). Estos aminoácidos tienen tres centros reactivos que en el mejor de los casos podrían llevar a la formación de ligantes polidentados útiles en la química de coordinación. Sin embargo, debido a la presencia de un grupo hidroxilo (o tiol) adyacente a la amina, la formación de bencimidazoles con sustituyentes oxirano o aziridina también es factible.

El 2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**1**) y 2-etil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**2**) se han sintetizado a partir de las reacciones de *o*-fenilendiamina con ácido acético y ácido propiónico respectivamente. El proceso consiste en refluir durante dos horas al ácido y la amina aromática y su posterior neutralización con NaOH o NH_4OH (Saini, 2016). En este trabajo se reporta el estudio de la síntesis de los bencimidazoles **1** y **2** a partir de la reacción de *o*-fenilendiamina con L -serina, L -cisteína ó L -treonina por los métodos de inducción térmica y microondas.

2. Materiales y Métodos

2.1 Materiales y Equipo

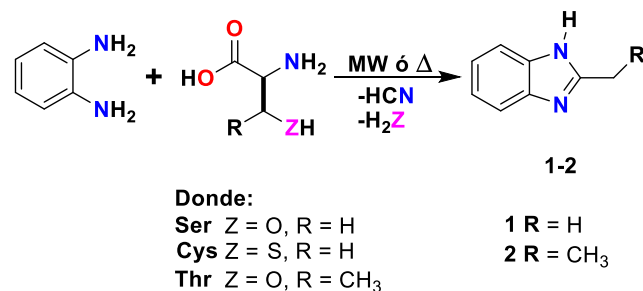
Todos los reactivos y disolventes utilizados fueron adquiridos comercialmente. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker 400 utilizando MeOD como disolvente. Los datos cristalográficos fueron obtenidos mediante un difractor Xcalibur Atlas Gemini con un detector CCD (MoKa = 0.71073 Å).

2.2 Metodología

Los procesos efectuados en el presente trabajo implicaron el uso y producción de compuestos químicos peligrosos. Por esta razón, fue necesario seguir de forma rigurosa el empleo de las buenas prácticas de laboratorio para disminuir cualquier riesgo para la salud de los usuarios. Así mismo, el HCN desprendido durante la reacción por inducción térmica se burbujea en una solución saturada de NaOH. Para la reacción en microondas los reactivos fueron colocados en un sistema sellado.

Para efectuar las reacciones por inducción térmica se trituró una mezcla de 1 equivalente de *o*-fenilendiamina y 1.3 equivalentes del α -aminoácido correspondiente (L -serina ó L -cisteína). Posteriormente, la mezcla se colocó en un matraz balón y se adicionaron 0.06 equivalentes de HCl concentrado y se agitó por 30 minutos. Transcurrido este tiempo de reacción, la mezcla resultante se calentó hasta su fundición de 15 a 20 horas. Después, el sólido obtenido se disolvió en agua y se extrajo sucesivamente con cloroformo y cloruro de metileno. Posteriormente, la fase acuosa se concentró hasta un volumen mínimo y se fijó a un pH = 7 con una solución 1.0 M de NaOH. Acto seguido la solución acuosa se llevó a sequedad, y el sólido se recrystalizó por difusión en una mezcla éter etílico/cloruro de metileno (50:50).

Las reacciones por microondas se efectuaron en un reactor CEM Mars 5TH a 200 watts. Así, la mezcla de 1 equivalente de *o*-fenilendiamina, 1.3 equivalentes de α -aminoácido (L -serina ó L -cisteína) y 0.06 equivalentes de HCl concentrado se agitó durante 1 hora. Posteriormente, la solución ácida se eliminó por corriente de aire y el sólido obtenido se irradió con microondas a 200°C por un tiempo de 20-22 minutos. El crudo de reacción se disolvió en 5 mL de agua, y esta solución se extrajo dos veces con cloroformo y cloruro de metileno. Posteriormente, la fase acuosa se neutralizó a pH = 7 con NaOH 1.0 M y se obtuvo al bencimidazol como un líquido viscoso de color rojo (Esquema 4).

Esquema 4: Síntesis de los bencimidazoles **1** y **2**.

3. Resultados y discusión

3.1 Caracterización del 2-metilbenzimidazol **1** y 2-etilbenzimidazol **2**.

La RMN de ^1H y ^{13}C demostró que la reacción de L -serina ó L -cisteína con *o*-fenilendiamina (independientemente del método de síntesis utilizado), conduce a la formación del bencimidazol **1** (Tabla 1)

Tabla 1: δ_H (en ppm)* para los bencimidazoles obtenidos a partir de *L*-serina y *L*-cisteína.

Aminoácido	Método	H aromáticos	H alifáticos
<i>L</i> -serina	MW	7.57 y 7.31	2.67
<i>L</i> -cisteína	MW	7.64 y 7.42	2.76
<i>L</i> -cisteína	Inducción térmica	7.60 y 7.38	2.71

*Metanol deuterado (MeOD) como disolvente

En el espectro de RMN de 1H de **1** se observan dos señales múltiples en la zona aromática que son características para los bencimidazoles y una señal simple en la zona de los hidrógenos alifáticos ($\delta = 2.71$) que integra para tres hidrógenos y corresponde a un grupo metilo (Figura 1). Cabe señalar, que los desplazamientos químicos determinados para el compuesto **1** tienen valores cercanos a los ya reportados en la literatura (Thakuria, 2008).

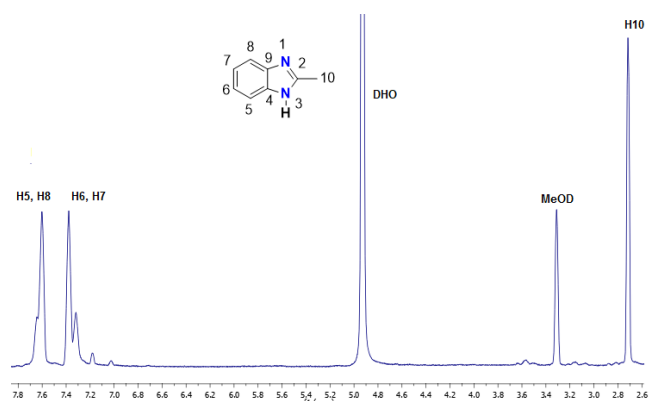


Figura 1: Espectro de RMN de 1H (en MeOD) del compuesto **1**.

El compuesto **1** cristalizó de la mezcla de éter etílico/cloruro de metileno (50:50) y la difracción de rayos-X de monocristal corroboró que la estructura molecular de **1** corresponde al 2-metilbencimidazol (Figura 2) (Obodovskaya, 1991).

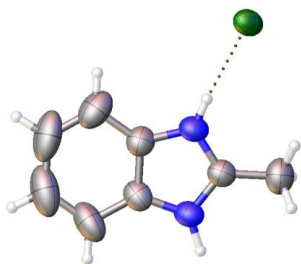


Figura 2: Representación Ortep del bencimidazol **1**.

Por otra parte, los espectros de RMN de 1H y ^{13}C de las reacciones por microondas e inducción térmica de *L*-treonina con *o*-fenilendiamina muestran señales características para el 2-etilbencimidazol **2** (Figura 3). Así, este resultado parece indicar que la obtención de los bencimidazoles **1** y **2** se lleva a cabo mediante un mismo mecanismo de reacción. La hipótesis que se asumió en este trabajo sostiene que la formación de **1** y **2** debe proceder de un compuesto intermediario con estructura molecular semejante. Por esta razón, se decidió realizar un seguimiento detallado de la reacción de *o*-fenilendiamina con *L*-serina.

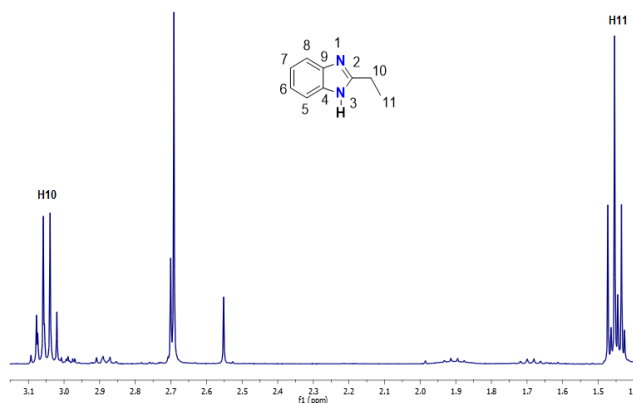


Figura 3: Zona alifática del espectro de RMN de 1H (en MeOD) del compuesto **2**.

Así, se hicieron reaccionar cantidades equimolares de *o*-fenilendiamina y *L*-serina mediante la inducción de microondas (200 Watts). Dicho proceso se realizó en tres etapas y después de cada etapa se tomó una muestra y se analizó mediante RMN de 1H . **Etapa 1:** La reacción se efectuó a 150 °C durante diez minutos. **Etapa 2:** El crudo de reacción resultante de la etapa 1 se hizo reaccionar otros 10 minutos a 150 °C, y **Etapa 3:** La mezcla obtenida de la etapa 2 se irradió con microondas por 5 minutos a 200 °C (tabla 2).

En los primeros 10 minutos de reacción (**Etapa 1**), los espectros de RMN de 1H mostraron la presencia de tres productos. De este modo, en la zona alifática ($\delta = 1.5$ a 2.7) se observan dos señales doble de dobles que son características para compuestos cíclicos (Figura 4). Se ha reportado en la literatura que las etanolaminas en medio ácido y temperaturas altas pueden llegar a forma aziridinas (Wenker, 1935), por lo cual se propone que estas señales corresponden a la aziridina **3**. La formación del heterociclo **3** se demostró al realizar la reacción del aminoácido correspondiente con HCl mediante inducción térmica.

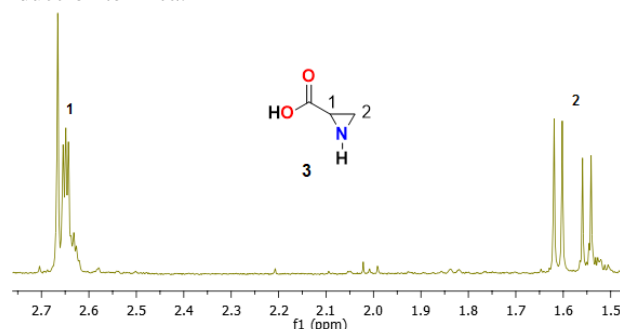


Figura 4: Zona alifática del espectro de RMN de 1H (en MeOD) de los productos obtenidos en la **etapa 1** de la reacción de *o*-fenilendiamina con *L*-serina.

Por otra parte, a frecuencias altas del espectro de RMN de 1H (zona de hidrógenos aromáticos) se puede observar la formación de la amida **4**. Además, en el espectro están presentes cantidades pequeñas del bencimidazol **1** y *o*-fenilendiamina. (Figura 5).

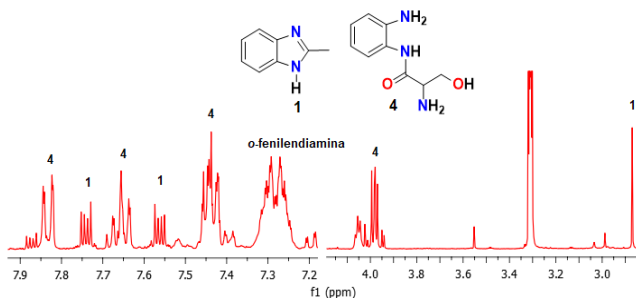
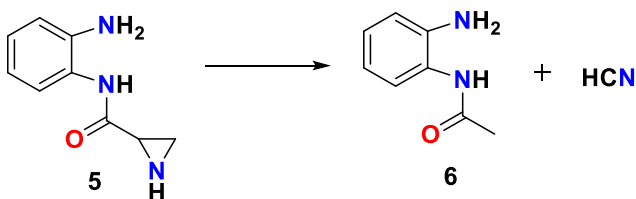


Figura 5: Espectro de RMN de ^1H (MeOD) para la zona aromática de la muestra resultante de la etapa 1.

En la tabla 2 se puede apreciar que al transcurrir el tiempo de reacción ya no hay rastros de *o*-fenilendiamina y la formación del benzimidazol **1** y la aziridina **3** se incrementa (etapa 2). Sin embargo, cuando se aumenta la temperatura hasta 200 °C, los compuestos **3** y **4** desaparecen del medio de reacción y se obtiene el 2-metilbenzimidazol **1** en una mayor proporción (etapa 3). Además, los espectros de RMN muestran la presencia de la *N*-(2-aminofenil)acetamida **6** ($\delta_{\text{CH}_3} = 2.5$) lo cual indica que este compuesto proviene del intermediario de reacción **5** (Esquema 5).

Tabla 2: Productos de la reacción de *o*-fenilendiamina con *L*-serina en las etapas 1-3. El rendimiento (%) se determinó mediante RMN de ^1H (MeOD).

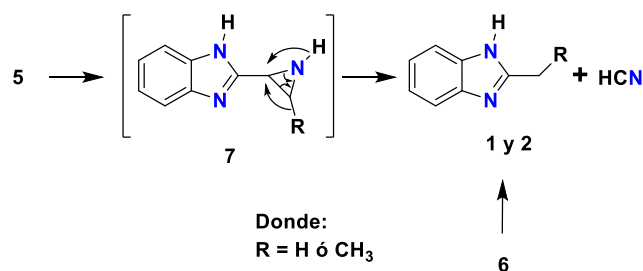
Etapa	Producto				
	<i>o</i> -fenilendiamina	1	3	4	6
1	26.5	6.0	15.0	52.5	
2		36.5	25.5	38.0	
3		54.5			45.5



Esquema 5: Formación de la amida **6** a partir de la aziridina **5**.

Es conocido que en la fragmentación de aziridinas puede haber diversos rearrreglos dependiendo de los sustituyentes colocados en los tres miembros del anillo. Por lo general se puede producir cianuro de hidrógeno y otros nitrilos (Porter, 1970). Por lo tanto, es muy probable que la formación del grupo alquilo en C2 del benzimidazol o en acetamida **6** se debe a la ruptura de los enlaces C-N, C-C y migración de átomos de hidrógeno o grupo alquilo en los compuestos **5** y **7**.

En este trabajo se propone que la obtención de los compuestos **1** y **2** se logra a partir del intermediario **7** mediante un mecanismo concertado. En este proceso se rompen dos enlaces del anillo de la aziridina para formar un grupo nitrilo, seguido de la migración del hidrógeno o metilo hacia el carbono 2 del benzimidazol para obtener al metilo o etilo en esta posición. Además, dichos benzimidazoles se pueden formar por la ciclación de las amidas **5** y/o **6** (Esquema 6).



Esquema 6: Mecanismo propuesto para la fragmentación de la aziridina **7**.

4. Conclusiones

Los datos obtenidos por RMN y rayos-X muestran que las reacciones de *L*-serina o *L*-cisteína con *o*-fenilendiamina dan el mismo producto: el 2-metilbenzimidazol; mientras que la reacción de *L*-treonina con *o*-fenilendiamina, produce el 2-etilbenzimidazol. El estudio de la formación de los benzimidazoles **1** y **2** por inducción térmica y usando microondas no había sido reportado. Los tiempos de reacción son cortos y es una técnica de la química verde. Asimismo, los estudios de RMN mostraron que los rendimientos de los productos en los procesos de inducción térmica y microondas es semejante, pero con tiempos de reacción diferentes.

Por otra parte, la formación de cianuro de hidrógeno contribuye a explicar la formación de los benzimidazoles **1** y **2** y explica la presencia de señales de aziridina en los espectros de RMN de ^1H .

English Summary

Synthesis of 2-methyl-1H-benzo[d]imidazole and 2-ethyl-1H-benzo[d]imidazole from *L*-serine, *L*-threonine, *L*-cysteine.

Abstract

2-Methyl-1H-benzo[d]imidazole (**1**) and 2-ethyl-1H-benzo[d]imidazole (**2**) were obtained by the reaction of *o*-phenylenediamine with *L*-serine, *L*-cysteine or *L*-threonine respectively. The induction of the reaction was carried out by using two alternative methodologies: Thermal induction or Microwave Radiation (MW). The use of these synthetic processes turned out to be simple and efficient. The molecular structure of **1** and **2** was determined by ^1H , ^{13}C NMR and X-ray diffraction. The probable reaction mechanism proposed in the present work involves the loss of water, hydrogen cyanide and migration of hydrogen atoms (or of the methyl group).

Keywords: 2-methylbenzimidazole, 2-ethylbenzimidazole, α -amino acids, *o*-phenylenediamine, microwave, NMR.

Agradecimientos

Se agradece a CONACyT por la beca No. 895136 otorgada a EIT para sus estudios de maestría y por el proyecto CB-2011-01-169010.

Referencias

- Addison, W. A., Burke, J. P., 1981. Synthesis of Some Imidazole and Pyrazole Derived Chelating Agents. *J. Heterocyclic Chem.* 18, 803-805.
- Akram, M., Asif, H. M., Uzair, M., Akhtar, N., Madni, A., Shah A. S. M., Hasan, Z., Ullah, A., 2011. Amino acids: A review article. *J. Med. Plants Res.* 5 (17), 3997-4000.
- Alaqeel, S. I., 2017. Synthetic approaches to benzimidazoles from o-phenylenediamine: A literature review, *J. Saudi Chem. Soc.* 21, 229-237.
- Alasmary, F. A. S., Snelling, A. M., Zain, M. E., Alafeefy, A. M., Awaad, A. S., Karodiaker, N., 2015. Synthesis and Evaluation of Selected Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Molecules* 20, 15206-15223.
- Avila-Montiel, C., Tapia.Benavides, A. R., Falcón-León, M., Ariza-Castolo, A., Tlahuext, H., Tlahuextl, M., 2015, Synthesis and structural studies of amino amide salts derived from 2-(aminomethyl)benzimidazole and α -amino acids. *J. Mol. Struct.* 1100, 338-347.
- Blacker, A. J., Farah, M. M., Hall, M. I., Marsden, S. P., Saidi, O., Williams, J. M. J., 2009. Synthesis of Benzazoles by Hydrogen-Transfer Catalysis. *Org. Lett.* 11 (9), 2039-2042.
- Cescon, L. A., Day, A. R., 1962. Preparation of Some Benzimidazolylamino Acids. *Reactions of Amino Acids with o-Phenylenediamines.* *J. Org. Chem.* 27, 581-586.
- Chen, R.-H., Xiong, J.-F., Peng, P., Mo, G.-Z., Tang, X.-S., Wang, Z.-Y., Wang, X.-F., 2014. Synthesis of Benzimidazoles from Amino Acids with Solvent-free Melting Method. *Asian J. Chem.* 26 (3), 926-932.
- Jun, L., Bingquin, Y., Yingjuan, B., 2002. Microwave Irradiation Synthesis of 2-substituted Benzimidazoles Using PPA as a Catalyst Under Solvent-Free Conditions. *Synth. Commun.* 32 (24), 139-145.
- Keri, R. S., Hiremathad, A., Budagumpi, S., Nagaraja, B. M., 2014. Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole – Based Medicinal Chemistry. *Chem. Biol. Drug. Des.* 86 (1), 19-65.
- Kumar, B., Smita, K., Kumar, B., Cumbal, L., 2014. Ultrasound promoted and SiO₂/CCl₃COOH mediated synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-benzimidazole derivatives in aqueous media: An eco-friendly approach *J. Chem. Sci.* 126(6), 1831-1840.
- Kumar, K., Awasthi, D., Lee, S.-Y., Cummings, J. E., Susan, E. K., Slayden, R. A., Ojima, I., 2013. Benzimidazole-based antibacterial agents against *Francisella tularensis*. *Bioorg. Med. Chem.* 21, 3318-3326.
- Li, X.-N., Zhou, H.-Y., Feng, L., Duan, K., Wang, J.-X., 2012. Temperature-tuned enantioselectivity in transfer hydrogenation: preparation and catalytic property of amino acid-modified benzimidazole. *Appl. Organometal. Chem.* 26, 168-174.
- Maekawa, K., Ohtani, J., 1976. Synthese von 2-(1'-Amino-1'-substituiertem alkyl)-benzimidazol aus Aminosuren und Ihre Biologische Aktivität. *Agr. Biol. Chem.* 40, 791-799.
- Nadaf, R. N., Siddiqui, S. A., Daniel, T., Lahoti, R. J., Srinivasan, K. V., 2014. Room temperature ionic liquid promoted regioselective synthesis of 2-aryl benzimidazoles, benzoxazoles and benzthiazoles under ambient conditions. *J. Mol. Catal. A. Chem.* 214, 155-160.
- Obodovskaya, A. E., Starikova, Z. A., Belous, S. N., Pokrovskaya, I. E., 1991. Crystal and molecular structure of 2-methylbenzimidazole. *J. Struct. Chem.* 32 (3), 421-422.
- Özgür, D. C., Ümide, D. Ö., Zafer, A. K., Yusuf, Ö., 2009. Effects of Some 1,3,5-Trisubstitued-2-pyrazoline Derivatives on Depression and Anxiety Parameters of Mice. *Arch. Pharm. Res.* 32 (9), 1293-1299.
- Padalkar, V., S., Gupta, V. D., Phatangare, K. R., Patil, V. S., Umape, P. G., Sekar, N., 2012. Indion 190 resin: efficient, environmentally friendly, and reusable catalyst for synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles. *Green Chem. Lett. Rev.* 5 (2), 139-145.
- Peng, P., Xiong, J.-F., Mo, G.-Z., Zheng, J.-L., Chen, R.-H., Chen X.-Y., Wang, Z.-Y., 2014. A concise synthesis of benzimidazoles via the microwave-assisted one-pot batch reaction of amino acids up to a 10-g scale. *Amino Acids* 46, 2427-2433.
- Phillips, M. A., 1928. CCCXVII-The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles. *J. Chem. Soc.* 13, 2393-2399.
- Porter, Q. N., Spear, R. J., 1970. Mass Spectrometric Studies-VI: Aziridines. *Org. Mass Spectrom.* 3, 1259-1282.
- Saini, S., Neerupma, D., Mittal, A., Kumar, G., 2016. Synthesis and Antioxidant Activity of the 2-methylbenzimidazole. *J. Drug Deliv. Ther.* 6 (3), 100-102.
- Thakuria, H., Das, G., 2008. An expeditious one-pot solvent-free synthesis of benzimidazole derivatives. *ARKIVOK* 321-328.
- Thompson, J. R., Ovens, J. S., Williams, V. E., Leznoff, D. B., 2013. Supramolecular Assembly of Bis(benzimidazole)pyridine: An Extended Anisotropic Ligand For Highly Birefringent Materials. *Chem. Eur. J.* 19, 16572-16578.
- Wenker, H., 1935. The Preparation of Ethylene Imine from Monoethanolamine. *J. Am. Chem. Soc.* 57 (11), 2328-2328.