

## 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<sup>a\*</sup>, Antonio Rafael Tapia Benavides<sup>a</sup>, Oscar Suárez Castillo<sup>a</sup>, Margarita Tlahuextl<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> 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

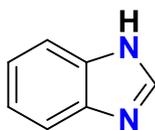
### Resumen

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 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C 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,  $\alpha$ -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 $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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)

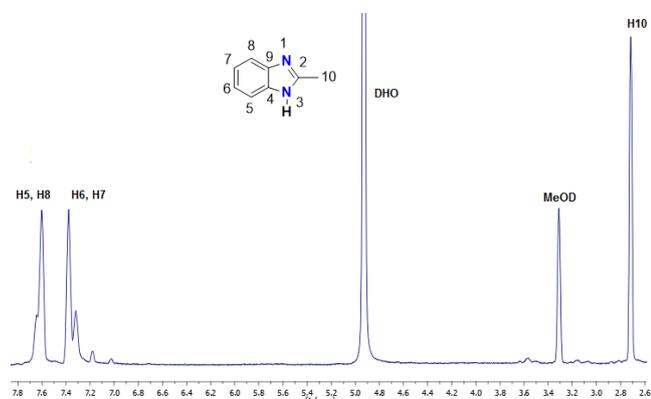


Tabla 1:  $\delta_H$  (en ppm)\* para los bencimidazoles obtenidos a partir de L-serina y L-cisteína.

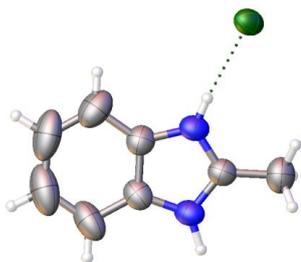
Aminoácido	Método	H aromáticos	H alifáticos
L-serina	MW	7.57 y 7.31	2.67
L-cisteína	MW	7.64 y 7.42	2.76
L-cisteína	Inducción térmica	7.60 y 7.38	2.71

\*Metanol deuterado (MeOD) como disolvente

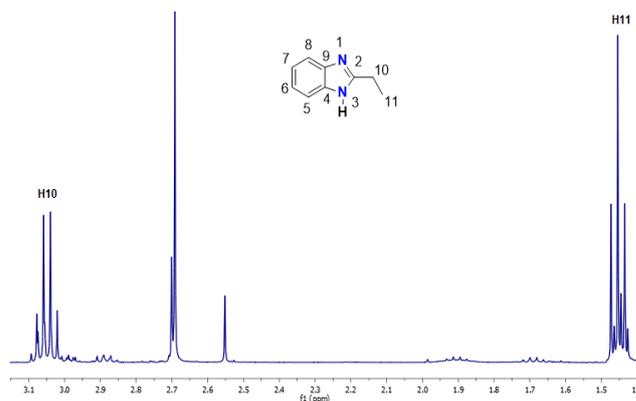
En el espectro de RMN de  $^1H$  de **1** se observan dos señales múltiples en la zona aromática que son características para los bencimidazoles y una señal simple en la zona de los hidrógenos alifáticos ( $\delta = 2.71$ ) que integra para tres hidrógenos y corresponde a un grupo metilo (Figura 1). 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).

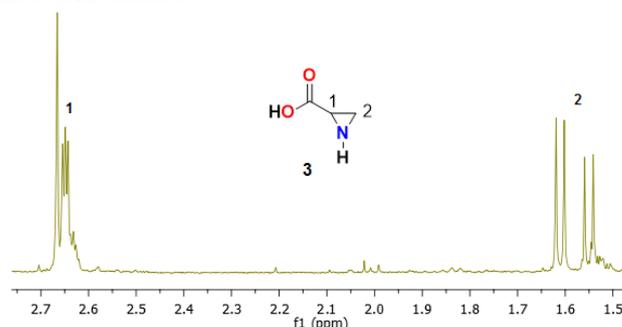
Figura 2: Representación Ortep del bencimidazol **1**.

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).

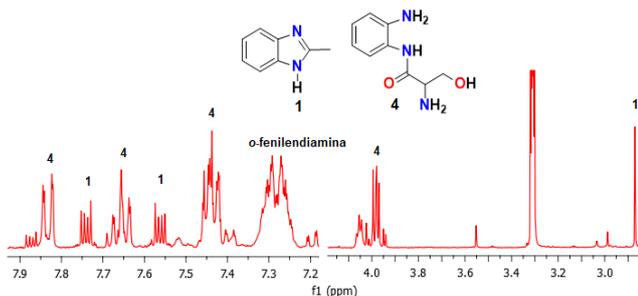
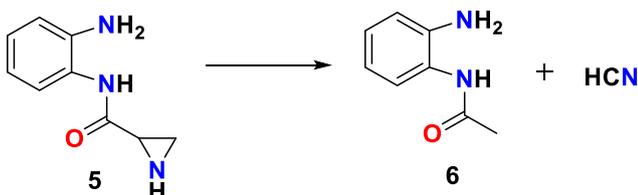


Figura 5: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (MeOD) para la zona aromática de la muestra resultante de la etapa 1.

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  $^1\text{H}$  (MeOD).

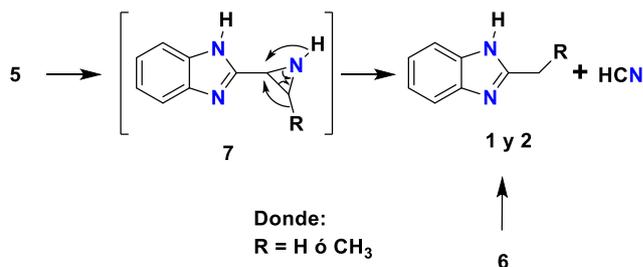
Etapa	Producto				
	<i>o</i> -fenilendiamina	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
1	26.5	6.0	15.0	52.5	
2		36.5	25.5	38.0	
3		54.5			45.5



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 hidrogeno 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 hidrogeno 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  $^1\text{H}$ .

#### 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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  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,  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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 SiO<sub>2</sub>/CCl<sub>3</sub>COOH 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.