

Derivados de bencimidazol cristales líquidos

Oscar Ninán ^{a,b} eninanm@unmsm.edu.pe, Robert Chareyron ^c, Oscar Figueredo ^c,
Julio Santiago ^{a,d} jsantiago@ipen.gob.pe

^a Facultad de Química e Ing. Química, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima 1, Perú

^b Sección Química, Pontificia Universidad Católica del Perú, Av. Universitaria S/N, Lima 32, Perú

^c Laboratoire de Chimie Analytique Industrielle, CPE Lyon, Lyon, France

^d Dirección de Investigación y Desarrollo, Instituto Peruano de Energía Nuclear, Lima 41, Perú

Resumen

Se ha sintetizado el 2-pentadecilbencimidazol (I) y el 1,1'-bis(octadecil)-2,2'-bibencimidazol (II) y caracterizado por diferentes técnicas espectroscópicas, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, FT-IR, UV-Visible, y análisis elemental. Se ha estudiado sus propiedades mesomórficas por calorimetría diferencial de barrido y microscopía óptica con luz polarizada. I exhibe una fase esméctica C enantiotrópica entre 93 y 102 °C, mientras que II exhibe una fase monotrópica colestérica entre 52 y 29 °C. La aparición de esta fase es inusual teniendo en cuenta que la molécula no es quiral. I y II representan los primeros cristales líquidos con derivados de bencimidazol.

Abstract

2-pentadecylbenzimidazole (I) and 1,1'-bis(octadecyl)-2,2'-bibenzimidazole (II) has been synthesized and characterized by ¹H-RMN, ¹³C-RMN, FT-IR, UV-Visible spectroscopy and elemental analysis. Their mesomorphic properties have studied by differential scanning calorimetry and optical microscopy with polarized light. I exhibit an enantiotropic smectic C phase between 93 and 102 °C, whereas II exhibit a monotropic cholesteric one between 52 and 29 °C. The appearance of this phase is unusual considering that the molecule is not chiral. I and II represent the first benzimidazole-based liquid crystals.

1 Introducción

El bencimidazol es un heterociclo que presenta buenas propiedades antibacterianas y antifúngicas [1]. Igualmente, algunos derivados del bencimidazol, como el omeprazol, actúan como inhibidores de la bomba de protones de manera selectiva e irreversible en la región gástrica. La farmacocinética y farmacodinámica de estos inhibidores es ideal para el tratamiento de úlceras estomacales, y, en combinación con otros fármacos, erradicación del *Helicobacter pylori* [2,3]. También se ha estudiado su actividad frente a diversos virus, como el *human cytomegalovirus*, HCMV [4], y el virus de la influenza [5].

El estudio del bencimidazol y sus derivados en ciencia de materiales data de hace mucho tiempo. Por ejemplo, se han preparado películas protectoras de gran estabilidad térmica a partir de polímeros organometálicos de bencimidazol con Cu y Zn. La estabilidad térmica de estos polímeros es 250°C para el de cobre y hasta 500 °C para los de zinc [6]. Junto con otras moléculas de bajo peso molecular, el bencimidazol ha sido evaluado

como fotodetector y como membranas conductoras de protones en celdas solares [7-9]. Recientemente, el bencimidazol y sus derivados poliméricos han sido estudiados por sus propiedades ópticas no-lineales. La generación de ondas armónicas secundarias en el bencimidazol fue 5 veces mayor que en el hidrogeno fosfato de potasio (KDP), material de referencia [10,11].

El bibenzimidazol ha sido muy estudiado por su similitud estructural con la biperidina, especialmente por sus potenciales propiedades optoelectrónicas [12]. De otro lado, recientemente se está estudiando sus propiedades biológicas. Por ejemplo, se ha estudiado su actividad inhibitora de la topoisomerasa I [13].

Los cristales líquidos son sustancias que están en un estado intermedio de la materia, con la fluidez de un líquido y algunos parámetros de orden de un sólido cristalino. Un cristal líquido tiene geometría anisotrópica, por lo general en forma de cilindro o disco, lo que permite a las moléculas apilarse en forma paralela; sin embargo, tienen la facilidad de deslizarse entre ellas conservando la dirección del eje

longitudinal. Una consecuencia del apilamiento de las moléculas es la anisotropía de sus propiedades físicas, es decir, las propiedades dependen de la dirección en la que se miden. La viscosidad, por ejemplo, es menor en el sentido del eje director. Se necesita menos energía para deslizar las moléculas a lo largo del eje principal que hacia los lados [14].

Los cristales líquidos son considerados como uno de los grupos más promisorios de materiales para la aplicación en dispositivos optoelectrónicos por la facilidad con la que se orientan sus moléculas por acción de un campo eléctrico y/o magnético externo, cosa que no ocurre en un cristal fotónico, los electrones y núcleos de los cristales fotónicos oscilan en respuesta a la radiación electromagnética cualidad que es aprovechada en aspectos como el almacenamiento o transmisión de información en electrónica, pero la modulación de la diferencia energética entre la banda de valencia y la banda de conducción de estos materiales sería posible cuando se cambia la orientación de las moléculas durante un transición de fase líquido cristalina.

Los derivados de bencimidazol no han mostrado hasta la fecha propiedades líquido cristalinas o mesomórficas. Entre los ejemplos más cercanos podemos mencionar los complejos de Ag(I)-alquilimidazol que presentan una fase esméctica A [15]. Sin embargo, los complejos análogos con alquilbencimidazol ni los ligandos orgánicos presentaron dichas propiedades.

En el presente trabajo se ha sintetizado y estudiado las propiedades térmicas del 2-pentadecilbencimidazol y el 1,1'-bis(octadecil)-2,2'-bibencimidazol. La introducción de cadenas alifáticas largas es para darle la geometría adecuada a estas moléculas y puedan exhibir propiedades mesomórficas. En una etapa posterior se estudiará las propiedades microbiológicas y antiparasitarias de estos compuestos. Las cadenas alifáticas largas confieren a estos compuestos un carácter lipofílico importante que permite una buena afinidad por las membranas celulares y poder penetrar al interior del microorganismo, lográndose alcanzar niveles mayores en el citoplasma celular (especialmente en macrófagos), que en el torrente sanguíneo.

2 Experimental

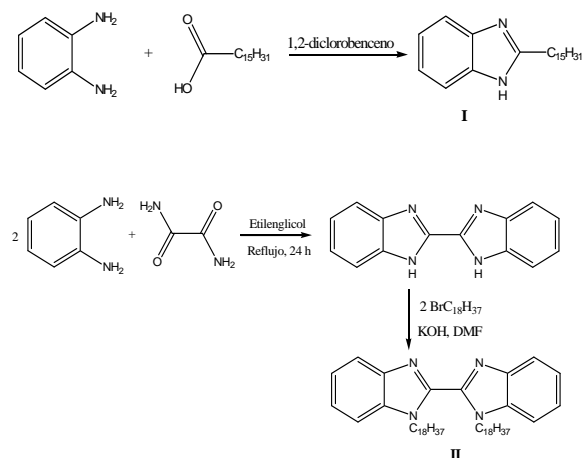
2.1 Generalidades

La o-fenilendiamina (Aldrich) y los solventes se utilizaron tal como se recibieron. El cloruro de oxalilo fue destilado previamente para la síntesis de la oxamida.

Los compuestos sintetizados, según esquema 1, se purificaron por recristalización y por cromatografía de columna, utilizando sílica gel G-60 mesh 10-230 ASTM. La pureza se evaluó por cromatografía de capa fina utilizando cromatofolios con silicagel 60 F₂₅₄ sobre aluminio (Merck) y su evaluación se hizo bajo luz ultravioleta a 366nm y/o 254nm.

Los espectros infrarrojos se obtuvieron en un Perkin Elmer FT1600, utilizando discos de KBr preparados con mezclas de muestra y KBr (1:100). Los espectros RMN se obtuvieron con un espectrómetro Bruker DRX500, con CDCl₃ como solvente.

Los termogramas se obtuvieron con un calorímetro Mettler DSC12E y las observaciones de las texturas desarrolladas fueron hechas con un microscopio Nacher equipado con una platina de calentamiento Mettler FP80 y controlador de temperatura Mettler FP82. Las imágenes fueron visualizadas y capturadas con una cámara video Sony CDD-IRIS.



Esquema 1. Ruta sintética de los compuestos 2-pentadecilbencimidazol (I) y 1,1'-bis(octadecil)-2,2'-bibencimidazol (II).

2.2 Síntesis del 2-octadecilbencimidazol (I)

Se mezclaron 5g (46,3 mmol) de *o*-fenilendiamina con 10,64g (46,3 mmol) de ácido palmítico en 50mL de 1,2-diclorobenceno. La mezcla se mantuvo bajo reflujo por 38h. Al enfriar se obtiene una solución de color oscuro, la cual se guardó en congelador por una noche. El precipitado que se formó se filtró y se lavó con hexano, el sólido se recrystalizó varias veces en hexano utilizando carbón activado, hasta llegar a obtener un sólido cristalino de color blanco. Rendimiento 30%. IR (cm^{-1}): 3103, 2925, 2856, 1536, 1459, 1413, 1394. $^1\text{H-RMN}$ (δ : ppm): 0,89 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 1,25m 1,85 (quint, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) 2,93 (t, NCH_2CH_2) 7,26 (dd, CH arom.) 7,57 (dd, CH arom.). $^{13}\text{C-RMN}$ (δ : ppm): 14,08; 22,67; 28,25; 29,67; 31,91; 114,64; 122,19; 138,40; 155,15. Análisis elemental: Calculado: C(80,43 %) H(11,04 %) N(8,53 %). Encontrado: C(80,32 %), H(10,91 %), N(8,38 %).

2.3 Síntesis de 2,2'-bibencimidazol

Se mezclaron 2,45 g (22,72 mmol) de *o*-fenilendiamina con 1g (11,36 mmol) de oxamida en 15 mL de etilenglicol y se mantuvo bajo reflujo por 24 horas. Luego se dejó enfriar y se agregaron 100 mL de agua caliente y se filtró inmediatamente. El producto se recrystalizó varias veces en etilenglicol (con carbón activo). Rendimiento 17%. El producto no funde hasta los 300°C. IR (ν : cm^{-1}): 3062, 2586, 1625, 1584, 1501, 1426, 1396, 1342, 1138, 946, 741. UV-vis (λ : nm) (ϵ : $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 315 (1789), 324 (2386), 341 (1930).

2.4 Síntesis de 1,1'-dioctadecil-2,2'-bibencimidazol (II)

En un balón de 50 mL se mezclaron 15 mL de DMF y 0,5g de KOH, se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y luego se agregaron 0,4 g (1,69mmol) de 2,2'-bibencimidazol. Se agita por media hora más, hasta completa disolución, entonces se adicionaron 1,24 g de 1-bromooctadecano. Esta mezcla se mantuvo bajo agitación por 48h. Luego la mezcla se vertió sobre 150g de hielo y se filtró. El sólido se lavó con etanol y purificó por cromatografía de columna (silicagel, CHCl_3) y recrystalización en hexano. Rendimiento 27%. IR (ν : cm^{-1}): 3048, 2950, 2919, 1390, 1345, 742. $^1\text{H-RMN}$ (δ : ppm): 0,88 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,26 (m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$) 1,85 (quint, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4,89 (t, NCH_2CH_2), 7,33 (t,

CH arom.), 7,38 (t, CH arom.), 7,49 (d, CH arom.), 7,85 (d, CH arom.). $^{13}\text{C-RMN}$ (δ : ppm): 14,09; 22,68; 26,78; 29,11; 29,69; 29,95; 31,32; 45,20; 110,35; 120,48; 122,53; 123,64; 135,52; 142,84; 142,98. UV-vis (λ : nm) (ϵ : $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 395 (2637), 415 (2854), 435 (2284). Análisis Elemental: Calculado: (80,24%) N(11,18%) H(7,58%). Encontrado: (80,32%) N(10,81%) H(7,80%).

3 Resultados y Discusión

3.1 Síntesis

La síntesis del 2-pentadecilbencimidazol se realizó utilizando el 1,2-diclorobenceno como solvente, a diferencia de otros métodos que realizan la reacción sin solventes [16], en HCl 4M [17] o ácido polifosfórico [18]. El compuesto obtenido inicialmente fue de color marrón oscuro por lo que fue necesario recrystalizarlo varias veces con hexano.

Las propiedades físicas del 2,2'-bibencimidazol obtenido se ajustan a las descritas por la literatura, es decir, es muy poco soluble en solventes orgánicos y agua, forma cristales de color amarillo verdoso cuando se recrystaliza en etilenglicol, sublima lentamente a partir de 200°C y no funde hasta los 300 °C. El espectro IR del 2,2'-bibencimidazol obtenido es similar al descrito en la literatura [19].

La síntesis del 1,1'-bis(octadecil)-2,2'-bibencimidazol se realizó por analogía al método de Shi [20]. El espectro infrarrojo presenta señales muy intensas correspondientes a los numerosos enlaces C – H aromáticos 3048 y alquílicos 2925 y 2858 cm^{-1} , figura 1. Al mismo tiempo ya no se observan las señales debidas al grupo NH del 2,2'-bibencimidazol que aparecen en la misma región. El espectro $^1\text{H-RMN}$ de **II**, figura 2, es concordante con lo reportado por la literatura, el grupo metileno próximo al nitrógeno aparece a 4,90 ppm [20], mientras que en nuestro caso esta señal se presenta a 4,89 ppm. Existe un centro de simetría en la molécula, lo que simplifica el espectro $^1\text{H-RMN}$. Los protones correspondientes al resto aromático no son equivalentes por lo que cada uno emite una señal diferente.

El espectro ultravioleta – visible presenta un conjunto de señales que se asemejan a las del bibencimidazol, solo que están desplazadas ligeramente hacia la derecha debido a la presencia del grupo alquilo en posición 2.

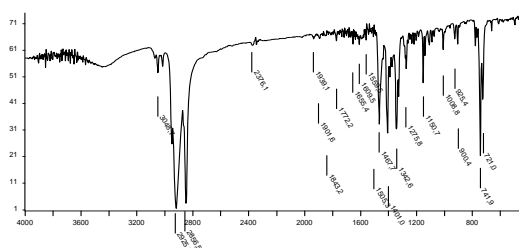


Figura 1. Espectro infrarrojo del 1,1'-bis(octadecil)-2,2'-bibenzimidazol.

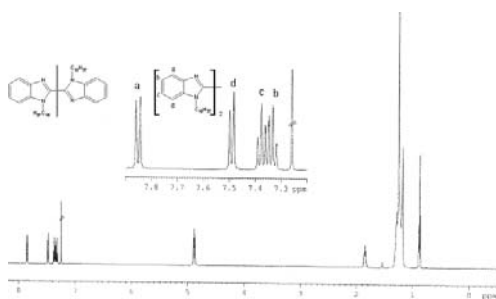


Figura 2. ¹H-RMN de 1,1'-bis(octadecil)-2,2'-bibenzimidazol.

3.2 Estudio de las propiedades mesomórficas

El termograma del primer calentamiento de **I** presenta un pico con un hombro, correspondiente a un proceso endotérmico, figura 3. El termograma del segundo proceso de calentamiento es similar al primero, lo que indica que el compuesto es térmicamente estable. Las temperaturas de cambio de fase y las entalpías de transición se muestran en la tabla 1. La fusión de **I** empieza a 93,6°C, mientras que la temperatura de aclaramiento (clearing point), correspondiente a la transición cristal líquido – líquido, es 102°C. En este rango de temperatura se observa al microscopio de luz polarizada la presencia de una textura característica de una fase esméctica C (Sm C), a manera de abanicos (*fan shape*), figura 4a [21]. El termograma del proceso de enfriamiento presenta dos bandas exotérmicas que se pueden diferenciar claramente. Nuevamente, en este rango de temperatura se observa la textura de la fase esméctica C. Las temperaturas a las que se presentan estas bandas son menores a las del calentamiento debido al sobreenfriamiento.

En este proceso se puede encontrar una buena diferencia de temperaturas que permite

determinar las entalpías de las transiciones. La transición que aparece a 85,9°C, corresponde a la solidificación.

Los termogramas de **II** para el primer y segundo proceso de calentamiento son idénticos, a la excepción de un pequeño pico exotérmico que aparece en el segundo calentamiento a 83°C, sin embargo, al microscopio con luz polarizada no se observa ningún cambio a esta temperatura. Durante el calentamiento, **II** pasa directamente del estado sólido al estado líquido a 93,5°C, pero durante el enfriamiento se observa la aparición de una fase colestérica o nemática quiral (N*) a 56°C caracterizada por anillos concéntricos, figura 4b. La presencia de esta fase colestérica no es normal pues ella se presenta en compuestos con centros quirales. La rotación restringida en el enlace que une los grupos benzimidazol, debido a la presencia de las largas cadenas alifáticas, no es suficiente para generar estructuras quirales puesto que la molécula posee un centro de inversión.

Tabla 1. Temperaturas de las transiciones de fase, y entalpías asociadas, observadas en los compuestos I y II.

Muestra	Transición de fases	Temp. °C	Entalpía kJmol ⁻¹
I	C-Sm C	93,6	78,8 ^a
	Sm C-I	102,2	35,9 ^a
II	C-I	93,5	179
	I-N*	56 ^b	-
	N*-C	28 ^b	-

^a Valores obtenidos durante el enfriamiento.

^b Valores obtenidos por microscopía.

C=cristal; Sm C = fase esméctica C; N*= fase nemática quiral; I=líquido isotrópico

4 Conclusiones

Los compuestos sintetizados representan los primeros cristales líquidos con derivados del benzimidazol y 2,2'-bibenzimidazol que se reportan en la literatura. El compuesto 2-pentadecilbenzimidazol presenta una fase enantiotrópica esméctica C en un rango pequeño de temperatura, de 93 a 102°C. En cambio, el 1,1'-bis(octadecil)-2,2'-bibenzimidazol presenta una mesofase nemática quiral monotrópica, entre 52 y 29°C, de acuerdo a lo observado por microscopio con luz polarizada. La

confirmación de esta mesofase por rayos-X para polvos queda pendiente. De confirmarse el tipo de mesofase, sería muy inusual toda vez que el compuesto no es quiral.

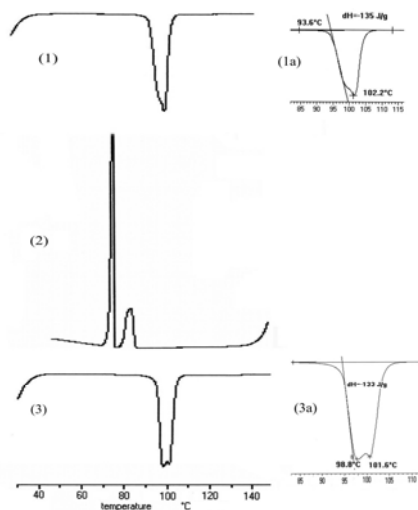
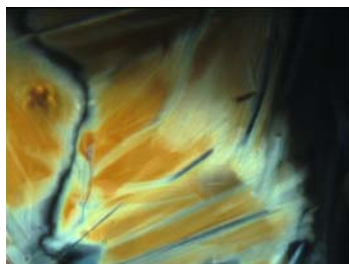


Figura 3. Termograma del 2-pentadecilbencimidazol. (1) Primer proceso de calentamiento (1a) Ampliación de la endoterma del primer proceso. (2) Proceso de enfriamiento (3) Segundo proceso de calentamiento (3a) Ampliación de la endoterma en el segundo proceso de calentamiento.

a)



b)

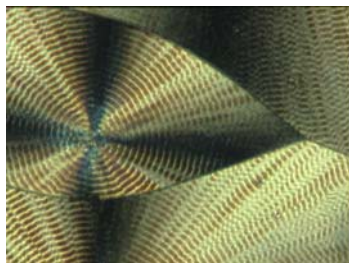


Figura 4. a) Textura esméctica C mostrada por el 2-octadecilbencimidazol, y b) textura colestérica mostrada por el 1,1'-octadecil-2,2'-bibencimidazol.

5 Agradecimientos

Estamos muy agradecidos con el Dr. Komber, Leibniz Institute of Polymer Research Dresden, Alemania, por obtener los espectros de RMN y discusiones de asignación de los picos correspondientes.

6 Referencias

- [1] Klimesova V, Koci J, Pour M, Stachel J, Waisser K, Kaustova J. Synthesis and preliminary evaluation of benzimidazole derivatives as antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2002; 37:409-18.
- [2] Chong E, Ensom M. Pharmacogenetics of the Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Pharmacotherapy.* 2003; 23:460-71.
- [3] Stedman C, Barclay M. Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14:963-78.
- [4] Gudmundsson K, Tidwell J, Lippa N, Koszalka G, Van Draanen N, Ptak R, Drach J, Townsend L. Synthesis and Antiviral Evaluation of Halogenated β -D- and -L-Erythrofuranosylbenzimidazoles. *J. Med. Chem.* 2000; 43:2464-72.
- [5] Sehgal P, Derman E, Molloy G, Tamm I, Darnell J. 5,6-Dichloro-1- β -D-ribofuranosylbenzimidazole Inhibits Initiation of Nuclear Heterogeneous RNA Chains in HeLa Cells. *Science.* 1976; 194:431-33.
- [6] Brown G, Aftergut S. *J. Polym. Sci. A.* 1964; 2:1839-46.
- [7] Peumans P, Yakimov A, Forrest S. Small molecular weight organic thin-film photodetectors and solar cells. *J. Appl. Phys.* 2003; 93:3693-3723.
- [8] Asensio J, Gómez-Romero P. Recent developments on proton conducting poly(2,5-benzimidazole) ABPBI membranes for high temperature polymer electrolyte fuel cells. *Fuel Cells.* 2005; 5: 336-43.
- [9] Asensio J, Borrós S, Gómez-Romero P. Proton-Conducting Polymers Based on Benzimidazoles and Sulfonated

- Benzimidazoles. *J. Polym. Sci. A: Polymer Chemistry*. 2002; 40:3703-10.
- [10] Carella, Centore R, Sirigu A, Tuzi A, Quatela A, Schutzmam S, Casalboni M. Second Order Nonlinear Optical Performances of Polymers Containing Imidazole and Benzimidazole Chromophores. *Macrom. Chem. Phys.* 2004; 205:1948-54.
- [11] Vijayan N, Bhagavannarayana G, Kanagasekaran T, Ramesh Babu R, Gopalakrishnan R, Ramasamy P. Crystallization of benzimidazole by solution growth method and its characterization. *Cryst. Res. Technol.* 2006; 41:784-89.
- [12] Rau S, Bütner T, Temme C, Ruben M, Görls H, Walther D. A Bibenzimidazole-Containing Ruthenium(II) Complex Acting as a Cation-Driven Molecular Switch. *Inorg. Chem.* 2000; 39:1621-24.
- [13] Jin S, Kim J, Sim SP, Liu A, Pilch D, Liu L, LaVoie E. Heterocyclic bibenzimidazole derivatives as topoisomerase I inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Letters*. 2000; 10:719-23.
- [14] Goodby JW. *Liquid Crystals and Life*. *Liq. Cryst.* 1998; 24:25-38.
- [15] Lee C, Hsu K, Tsai C, Lai C, Lin I. Liquid crystals of silver complexes derived from simple 1-alkylimidazoles. *Dalton Trans.* 2004; 1120-26.
- [16] Pool W, Harwood H, Ralston A. 2-Alkylbenzimidazoles as Derivatives for the Identification of Aliphatic Acids. *J. Amer. Chem. Soc.* 1932; 59:178-79.
- [17] Philips M. The formation of 2-substituted benzimidazoles. *J. Chem. Soc.* 1928; 2393.
- [18] Hein D, Alheim R, Leavitt J. The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- and 2-alkyl-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. *J. Amer. Chem. Soc.* 1957; 79:427-29.
- [19] Boinnard D, Cassoux P, Petrouleas V, Savariault J, Tuchagues J. Iron(II) complexes of 2,2'-biimidazole and 2,2'-bibenzimidazole as models of the photosynthetic mononuclear non-heme ferrous sites. Synthesis, molecular and crystal structure, and Mössbauer and magnetic studies. *Inorg. Chem.* 1990; 29: 4114-22.
- [20] Shi Z, Thummel R. N,N'-Bridged Derivatives of 2,2'-Bibenzimidazole. *J. Org. Chem.* 1995; 60:5935-46.
- [21] Stegmeyer H. Guest Editor. *Liquid Crystals*. Darmstadt: Ed. Steinkopff; 1994.