



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

LICENCIATURA EN QUÍMICA



TESIS

Estudio estructural y computacional de bis{2(1-benzimidazolilmetil)fenil}éter, un precursor altamente flexible de carbenos NHC.

Para obtener el título de
Licenciado en Química

PRESENTA

Juan José Cano Ayala

Director:

Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez

Codirector:

Dra. Jesús Viridiana García González

Mineral de la Reforma, Hgo., México, marzo de 2026



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Mineral de la Reforma, Hgo., a 29 de enero de 2026

Número de control: ICBI-D/148/2026

Asunto: Autorización de impresión.

MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UA EH

Con Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V, Artículo 51 Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio, le comunico que el Jurado asignado al egresado de la Licenciatura en Química **Juan José Cano Ayala**, quien presenta el trabajo de titulación **“Estudio estructural y computacional de bis{2(1-benzimidazolilmetil)fenil}éter, un precursor altamente flexible de carbenos NHC”**, ha decidido, después de revisar fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; dicho trabajo en la reunión de sinodales, **autorizar la impresión del mismo**, una vez realizadas las correcciones acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

Presidente: Dra. Noemí Andrade López

Secretario: Dra. Rosa Luz Camacho Mendoza

Vocal: Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez

Suplente: Dra. Jesús Viridiana García González

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
“Amor, Orden y Progreso”

Mtro. Gabriel Vergara Rodríguez
Director de ICBI



GVR/MMM

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184
Teléfono: 771 71 720 00 Ext. 40001
direccion_icbi@uaeh.edu.mx, vergarar@uaeh.edu.mx

“Amor, Orden y Progreso”



2025



uaeh.edu.mx

Agradecimientos

Quisiera expresar mi gratitud a todas las personas que, con su apoyo y conocimiento, hicieron posible la culminación de este trabajo y de una etapa fundamental en mi vida.

En primer lugar, a mi asesor el Dr. José Guadalupe Alvarado, gracias por su guía, su paciencia y la confianza depositada en mí para este proyecto. Le agradezco profundamente el tiempo dedicado y el espacio que me otorgó.

Les agradezco a los miembros del comité de tesis por aceptar la responsabilidad de evaluar este manuscrito, así como, por el tiempo y dedicación invertidos en mi trabajo.

Asimismo, a la Dra. Viridiana García, quien, con sus consejos, observaciones y disposición me acompañó en cada etapa de esta investigación, enriqueciendo enormemente la calidad de este trabajo.

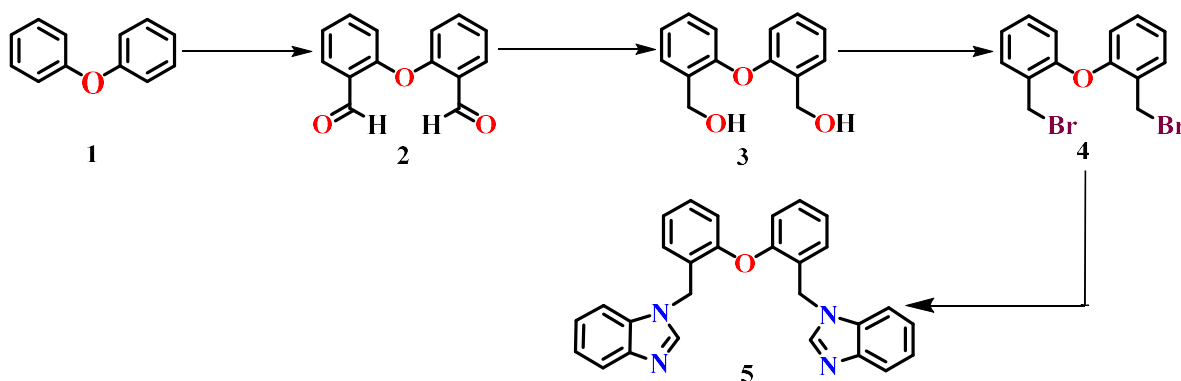
De igual manera, agradecer a mis compañeros y amigos de generación, así como a todos los miembros del Laboratorio 8, por crear un ambiente de trabajo colaborativo, dinámico y de mucho apoyo mutuo.

Finalmente, reconocer a mi familia por ser mi inspiración y fortaleza, así como un apoyo incondicional. Su sacrificio, esfuerzo y amor han sido los cimientos de lo que soy hoy. Este logro es más de ellos que mío, puesto que sin mi familia yo no sería nada.

A todos, muchas gracias.

Resumen

En este trabajo se describe la síntesis y caracterización estructural del compuesto disustituido con benzimidazol, $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$ (**5**), (Esquema 1). La metodología consistió en desarrollar una serie de cuatro reacciones a partir de difeniléter. Todos los compuestos fueron analizados por resonancia magnética nuclear (RMN) de 1H y $^{13}C\{^1H\}$. El compuesto final fue estudiado por difracción de rayos X de monocristal.



Esquema 1: Ruta de síntesis del compuesto $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$ (**5**).

El estudio computacional del compuesto **5** se realizó con el software Orca 6.0.1 para determinar los parámetros estructurales teóricos, incluyendo longitudes y ángulos de enlace, el análisis de puntos críticos de enlace, el gráfico de la función de localización electrónica, especialmente de los pares de electrones solitarios de los átomos de **O** y de **N**, el espectro infrarrojo calculado y su comparación con el experimental y el análisis de la distribución conformacional de la molécula. Finalmente, se llevó a cabo el cálculo de las superficies de Hirshfeld del compuesto **5** utilizando el software CrystalExplorer21, el cual permitió visualizar y cuantificar las interacciones no covalentes, como puentes de hidrógeno e interacciones tipo $C\cdots H/H\cdots C$ y $N\cdots H/H\cdots N$, que contribuyeron a la estabilización de las unidades moleculares en el arreglo cristalino.

1. Contenido

Resumen.....	2
Lista de abreviaturas y símbolos	5
1. Generalidades	8
1.1 Benzimidazol y sus aplicaciones	8
1.2 Interacciones no-covalentes.....	10
1.2.1 Puentes de hidrógeno	11
1.2.2 Interacciones electrostáticas.....	12
1.2.3 Interacciones tipo π	13
1.2.4 Fuerzas de dispersión	14
1.3 Superficies de Hirshfeld	15
1.4 ORCA software.....	17
1.4.1 Optimización de geometría molecular	18
2. Antecedentes	21
2.1 Sustituyentes de benzimidazol en ambientes cristalinos.....	23
3. Objetivos	29
3.1 Objetivo general	29
3.2 Objetivos específicos	29
4. Parte experimental.....	31
4.1 Materiales y equipos.....	31
4.2 Parte experimental	31
4.2.1 Síntesis del compuesto dialdehído $O(C_6H_4CHO)_2$ (2).....	31
4.2.2 Síntesis del compuesto diol $O(C_6H_4CH_2OH)_2$ (3)	32
4.2.3 Síntesis del compuesto dibromado $O(C_6H_4CH_2Br)_2$ (4).....	33
4.2.4 Síntesis del compuesto $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$ (5)	33
4.3 Estudios de difracción de rayos-X de monocristal.....	34
5. Resultados y Discusión	34
5.1 Análisis y caracterización estructural	37
5.1.1 Resonancia magnética nuclear.....	37
5.1.2 Resonancia magnética nuclear de $O(C_6H_4CHO)_2$ (2).....	37
5.1.3 Resonancia magnética nuclear de $O(C_6H_4CH_2OH)_2$ (3)	38
5.1.4 Resonancia magnética nuclear de $O(C_6H_4CH_2Br)_2$ (4).....	40

5.1.5	Resonancia magnética nuclear de $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$ (5).....	41
5.2	Difracción de rayos X de monocristal	47
5.2.1	Ángulos de enlace C–N	48
5.2.2	Distancias de enlace C–N.....	50
5.3	Análisis conformacional y optimización	53
5.4	Espectro infrarrojo del compuesto 5	65
5.5	Análisis de las superficies de Hirshfeld	67
6.	Conclusiones.....	75

Lista de abreviaturas y símbolos

GOAT	Algoritmo de Optimización Global
Å	Ángstrom (10^{-10} m)
AIM	Átomos en las moléculas
NHCs	Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
HSQC	Coherencia Cuántica Única Heteronuclear
nJ	Constante de acoplamiento a <i>n</i> enlaces
HMBC	Correlación Heteronuclear de Enlace Múltiple
G	Densidad de energía
V	Densidad de energía potencial
H	Densidad de energía total
$\rho(\mathbf{r})$	Densidad electrónica
δ	Desplazamiento químico
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
d_i	Distancia desde la superficie de Hirshfeld al átomo más próximo dentro de la superficie
d_e	Distancia desde la superficie de Hirshfeld al átomo más próximo fuera de la superficie
d_{norm}	Distancia normalizada de contacto
ELF	Función de localización electrónica
H_e	Energía electrónica local
xTB	Método de Enlace Fuerte Extendido (siglas en inglés para “extended tight-binding”)
COSY	Espectroscopía de Correlación
Hz	Hertz
CPCM	Modelo Continuo Polarizable Tipo Conductor
ALPB	Modo de Poisson-Boltzmann Linealizado Analítico
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina

$[\nabla^2(\rho)]$	Laplaciano de densidad electrónica
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
ppm	Partes por millón
RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono desacoplado de protón
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
dd	Señal doble de dobles en RMN
d	Señal doble en RMN
s	Señal simple en RMN
Σr_{cov}	Suma de radios covalentes
Σr_{vdW}	Suma de radios de van der Waals
SH	Superficies de Hirshfeld
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad (electrónica)
TZVPP	Base Triple Zeta de Valencia Polarizada con dos Funciones de Polarización

Generalidades

1. Generalidades

1.1 Benzimidazol y sus aplicaciones

Los compuestos heterocíclicos nitrogenados son de gran interés para la química y para la biología, ya que son fundamentales para la vida pues están presentes en las bases nitrogenadas que componen el ADN (citosina, guanina, adenina y timina) y también forman parte de diversos micronutrientes como la vitamina B₁₂, la vitamina E, el ácido fólico, entre otros.¹

La versatilidad química de estos heterociclos está influida por su naturaleza rica en electrones, lo que no solo le permite aceptar o donar protones con facilidad, sino que estos compuestos son susceptibles a establecer diferentes tipos de interacciones tanto intra- como intermoleculares. Como ejemplos de estas interacciones se encuentran; los puentes de hidrógeno, las interacciones dipolo-dipolo y las interacciones de par libre- π .²

En particular, uno de los compuestos heterocíclicos nitrogenados que ha resultado de gran interés debido a que presenta una amplia actividad biológica ante una gran variedad de patógenos como de enfermedades es el benzimidazol y sus derivados. Se sabe que estos compuestos han sido ampliamente estudiados y empleados en el desarrollo de agentes antiinflamatorios, antimicrobianos, anticancerígenos, etc.³

El benzimidazol es un compuesto aromático heterocíclico que contiene nitrógeno, el cual fue sintetizado por primera vez por Hoebreckner en 1872.⁴ Este compuesto bicíclico puede ser visto como la combinación de un anillo bencénico y un anillo imidazólico. Este

¹ Pathan, S. I., Chundawat, N. S., Chauhan, N. P. S., & Singh, G. P. (2020). A review on synthetic approaches of heterocycles via insertion-cyclization reaction. *Synthetic Communications*, 50(9), 1251-1285. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1712609>

² Kerru, N., Gummidi, L., Maddila, S., Gangu, K. K., & Jonnalagadda, S. B. (2020). A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications. *Molecules*, 25(8), 1909. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>

³ Mahurkar, N. D., Gawhale, N. D., Lokhande, M. N., Uke, S. J., & Kodape, M. M. (2023). Benzimidazole: A versatile scaffold for drug discovery and beyond – A comprehensive review of synthetic approaches and recent advancements in medicinal chemistry. *Results In Chemistry*, 6, 101139. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101139>

⁴ Sharma, S., & Anand, N. (1997). Benzimidazoles. En *Pharmacochemistry library* (pp. 195-238). [https://doi.org/10.1016/s0165-7208\(97\)80030-x](https://doi.org/10.1016/s0165-7208(97)80030-x)

compuesto y sus análogos, más allá del interés medicinal, han resultado ser ligantes versátiles en la química de coordinación debido a la presencia de pares libres de electrones en los átomos de nitrógeno del anillo imidazólico, permitiendo por medio de la donación de electrones la formación de complejos estables y MOFs (Estructuras Metal-Orgánicas) con iones metálicos como el cobre, zinc o níquel, los cuales han demostrado ser útiles en catálisis.⁵

Así mismo, dada su notable capacidad de estabilizar centros metálicos en diferentes estados de oxidación, se ha impulsado su uso en reacciones de acoplamiento cruzado (Suzuki, Sonogashira) y metátesis de olefinas.⁶ Además, pueden actuar como organocatalizadores, facilitando la formación de enlaces carbono-carbono por un proceso de inversión de polarización mediante mecanismos alternativos como en la adición benzoínica.⁷

Por otra parte, los carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs) derivados de especies como el benzimidazol, representan una clase de ligantes versátiles y ampliamente estudiados en la química moderna. La estabilización de carbenos singulete en anillos nitrogenados permite que estos actúen como potentes donadores de electrones, gracias al efecto de deslocalización conferida por los nitrógenos adyacentes. Esta propiedad los convierte en ligantes ideales para la coordinación con metales de transición formando complejos estables.⁸

El proceso de formación de NHCs más común consiste en la desprotonación del C2 de una sal de benzimidazolío (Esquema 2). Esto se realiza comúnmente con bases fuertes como hidruro de sodio, *tert*-butóxido de potasio o *n*-BuLi formando la especie carbénica libre, la cual se encuentra estabilizada por resonancia con los átomos de nitrógeno vecinos.

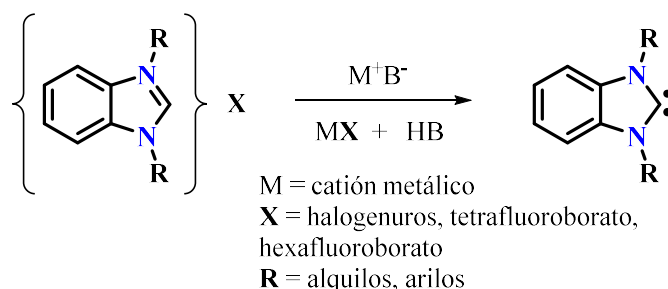
⁵ Dileepan, A. B., Ramasamy, R., Jeyaram, S., Arumugam, N., & Almansour, A. I. (2024). Multifaceted insights into Cu(II) complexes with bis(benzimidazole) ligands: Structural investigation, theoretical studies, cytotoxicity evaluation, and antioxidant summarizing. *Journal of the Indian Chemical Society*, 101410. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2024.101410>

⁶ Jones, W. D. (2009). Diverse Chemical Applications of N-Heterocyclic Carbenes. *Journal of the American Chemical Society*, 131(42), 15075-15077. <https://doi.org/10.1021/ja908253u>

⁷ Menon, R. S., Biju, A. T., & Nair, V. (2016). Recent advances in N-heterocyclic carbene (NHC)-catalysed benzoin reactions. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 12, 444-461. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.47>

⁸ Chen, J., & Huang, Y. (2018). N-Heterocyclic Carbenes as Broensted Base Catalysts. *Wiley*, 261-286. <https://doi.org/10.1002/9783527809042.ch9>

Una vez formado el NHC este puede coordinar fuertemente con metales de transición con diversos estados de oxidación. El enlace NHC–M es predominantemente σ -dativo con retrodonación π desde el metal.⁹



Esquema 2: Formación del carbeno *N*-heterocíclico de benzimidazol.

1.2 Interacciones no-covalentes

Los enlaces covalentes y no-covalentes son fundamentalmente diferentes tanto en su naturaleza como en su formación. Un enlace covalente se forma cuando dos orbitales parcialmente ocupados interactúan y se traslapan, compartiendo un par de electrones. Estas interacciones presentan longitudes cortas de aproximadamente 2.0 Å.¹⁰ Por otra parte, las interacciones no-covalentes son reversibles y dinámicas debido a su baja energía de estabilización, ya que estas pueden actuar a distancias considerablemente mayores (3 Å o más)¹¹ y estas no necesitan un traslape de orbitales. Estas interacciones surgen principalmente por las propiedades electrostáticas de los sistemas involucrados.

⁹ Yaqoob, M., Abbasi, M., Anwar, H., Iqbal, J., Asad, M., Asiri, A. M., & Iqbal, M. A. (2021). Dative behavior of N-heterocyclic carbenes (NHCs) with selenium in Se-NHC compounds. *Reviews In Inorganic Chemistry*, 42(3), 229-238. <https://doi.org/10.1515/revic-2021-0031>

¹⁰ Hobza, P., & Muller-Dethlefs, K. (2009). *Non-Covalent Interactions: Theory and Experiment*. Royal Society of Chemistry.

¹¹ Lechelon, M., Meriguet, Y., Gori, M., Ruffenach, S., Nardecchia, I., Floriani, E., Kudashova, A., Coquillat, D., Tepe, F., Mailfert, S., Marguet, D., Ferrier, P., Varani, L., Sturgis, J., Torres, J., & Pettini, M. (2022). Experimental evidence for long-distance electrodynamic intermolecular forces. *Science Advances*, 8(7), eabl5855. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl5855>

Este tipo de interacciones se ven favorecidas energéticamente ya que, si dos o más moléculas interactúan entre sí gracias a este tipo de uniones, la energía del sistema resultante será menor que la suma de las energías de los subsistemas por separado.¹²

Las interacciones no-covalentes desempeñan un papel fundamental en la química supramolecular, ya que mediante ellas se involucran distintos tipos de fuerzas para ensamblar sistemas complejos. A continuación, se describirán con mayor detalle algunas de ellas.

1.2.1 Puentes de hidrógeno

Los complejos o ensamblajes moleculares formados por enlaces de hidrógeno constituyen una de las categorías más abundantes y de mayor relevancia en este tipo de interacciones no-covalentes. Esta interacción cuenta con una gran estabilidad debido a contribuciones energéticas de tipo electrostático dipolo-dipolo, las que confieren a los puentes de hidrógeno una direccionalidad característica que es crucial en sistemas químicos y biológicos.

La formación de puentes de hidrógeno del tipo $X-H\cdots Y$ provoca un alargamiento del enlace $X-H$ (Figura 1) lo que provoca una disminución en su frecuencia de estiramiento que es observable en algunas técnicas espectroscópicas.

En la mayoría de los casos X y Y son átomos electronegativos como oxígeno (O), flúor (F) o nitrógeno (N), siendo Y el portador de los pares de electrones libres. Estas interacciones también pueden surgir en regiones con alta densidad electrónica (como anillos aromáticos), volviéndolos muy versátiles en la formación de sistemas complejos.¹³

Los puentes de hidrógeno tienen implicaciones importantes en múltiples ámbitos, siendo uno de ellos las propiedades del agua, como la capacidad de formar enlaces con los

¹² Müller-Dethlefs, K., & Hobza, P. (1999). Noncovalent Interactions: A Challenge for Experiment and Theory. *Chemical Reviews*, 100(1), 143-168. <https://doi.org/10.1021/cr9900331>

¹³ Steiner, T. (2002). *The Hydrogen Bond in the Solid State. Angewandte Chemie International Edition*, 41(1), 48-76. doi:10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::aid-anie48>3.0.co;2-u

solutos convirtiéndola en un disolvente ideal para compuestos iónicos o polares o su amplio rango de temperaturas que puede alcanzar en el estado líquido.

Otra implicación que presentan los puentes de hidrógeno se observa en los enlaces formados entre los aminoácidos presentes en las proteínas, confiriéndoles una estructura tridimensional, la cual es esencial en su función biológica.¹⁴

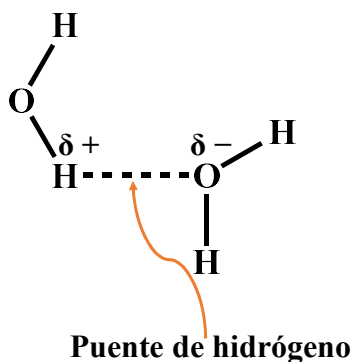


Figura 1: Ejemplo de puentes de hidrógeno en moléculas de agua.

1.2.2 Interacciones electrostáticas

Las fuerzas electrostáticas son cruciales para la formación de estructuras complejas de redes cristalinas. Estas interacciones surgen de las fuerzas de atracción y repulsión descrita por la ley de Coulomb.¹⁵ En la ecuación 1, F es la fuerza resultante, q_1 y q_2 son las cargas involucradas, r la distancia entre estas cargas y K la constante de Coulomb.

Ec.1
$$F = K \frac{q_1 q_2}{r^2}$$

¹⁴ Aramesh, N., Bagheri, A. R., & Bilal, M. (2021). Chitosan-based hybrid materials for adsorptive removal of dyes and underlying interaction mechanisms. *International Journal of Biological Macromolecules*, 183, 399-422. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.04.158>

¹⁵ Gavezzotti, A. (2002). Calculation of Intermolecular Interaction Energies by Direct Numerical Integration over Electron Densities. I. Electrostatic and Polarization Energies in Molecular Crystals. *The Journal Of Physical Chemistry B*, 106(16), 4145-4154. <https://doi.org/10.1021/jp0144202>

Esta fuerza resultante de la interacción entre dos cargas no solo es responsable de la solvatación de los compuestos iónicos en disolventes polares o de la formación de puentes de hidrógeno, sino también de otro tipo de interacciones como las fuerzas de Keesom.

Las fuerzas de Keesom o dipolo-dipolo son interacciones intermoleculares que se producen entre dos dipolos eléctricos permanentes de dos moléculas polares. Debido a la separación de densidad electrónica presente en una molécula se genera un campo eléctrico permitiendo que dos moléculas generen una fuerza de atracción o repulsión, por lo que este tipo de interacción son direccionalmente dependientes.¹⁶

1.2.3 Interacciones tipo π

Otras interacciones destacables son las interacciones catión $\cdots\pi$ y $\pi\cdots\pi$. La interacción catión $\cdots\pi$ resulta de una fuerza atractiva originada entre un ion con carga positiva y un sistema de electrones π deslocalizados, comúnmente benceno, tolueno o aminoácidos aromáticos. Esta interacción surge de la atracción electrostática entre la carga positiva del catión y la densidad electrónica negativa de los electrones π del sistema; esta interacción se ve promovida por efectos de polarización y de dispersión. Comúnmente, el catión tiende a posicionarse perpendicular al anillo debido a la mayor densidad electrónica. Este tipo de interacción está presente en la estabilización de proteínas y como uniones en los neurotransmisores.¹⁷

Por otra parte, las interacciones de tipo $\pi\cdots\pi$ ocurren entre sistemas aromáticos debido a la atracción mutua de estos anillos; estas interacciones surgen principalmente por las fuerzas de dispersión de London, las cuales están asociadas a las fluctuaciones de densidad electrónica. Otras fuerzas de interés son las electrostáticas, ya que estas se ven mayormente involucradas según los sustituyentes presentes en los anillos pues influyen directamente en la distribución de la densidad electrónica (grupos electroattractores y

¹⁶ Gilson, M. K. (1995). Theory of electrostatic interactions in macromolecules. *Current Opinion In Structural Biology*, 5(2), 216-223. [https://doi.org/10.1016/0959-440x\(95\)80079-4](https://doi.org/10.1016/0959-440x(95)80079-4)

¹⁷ Dougherty, D. A. (2012). The Cation- π Interaction. *Accounts Of Chemical Research*, 46(4), 885-893. <https://doi.org/10.1021/ar300265y>

electrodonadores). Estas dos fuerzas afectan directamente la geometría resultante de dicha interacción, las cuales pueden ser (Figura 2):

- A. apiladas de tipo sándwich, donde el traslape de los electrones en los orbitales p es máximo,
- B. acopladas con desfase, donde los anillos ven una reducción en las interacciones de repulsión y favoreciendo las interacciones de dispersión, y
- C. en forma de T, donde un anillo se orienta perpendicularmente a otro con el borde de su sistema π ; esta interacción se ve promovida por la alta densidad electrónica positiva en los hidrógenos lo cual es común en sistemas con sustituyentes electroattractores.¹⁸

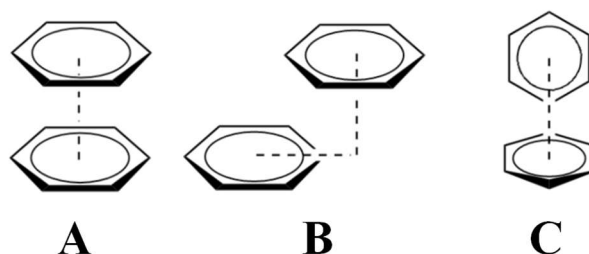


Figura 2: Geometría de los diferentes tipos de interacciones $\pi \cdots \pi$.

1.2.4 Fuerzas de dispersión

Las fuerzas de dispersión de London son un tipo de interacción no-covalente débil que surgen debido a las fluctuaciones temporales en la distribución electrónica entre los átomos y moléculas. Estas fuerzas, pese a su debilidad, son un factor relevante en múltiples ámbitos, como la formación de las estructuras terciarias de las proteínas y su contribución en la estabilidad térmica, o la disposición del empaquetamiento tridimensional de cristales moleculares.¹⁹

¹⁸ Parthasarathi, R., & Subramanian, V. (2005). Stacking Interactions in Benzene and Cytosine Dimers: From Molecular Electron Density Perspective. *Structural Chemistry*, 16(3), 243–255. <https://doi.org/10.1007/s11224-005-4455-8>

¹⁹ Witko, E. M., Buchanan, W. D., & Korter, T. M. (2012). The importance of London dispersion forces in crystalline magnesium nitrate hexahydrate. *Inorganica Chimica Acta*, 389, 176–182. [doi:10.1016/j.ica.2012.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.03.001)

Estas fuerzas son consecuencia de la movilidad de los electrones dentro de las moléculas, lo que origina una distribución desigual de la densidad electrónica, creando un dipolo inducido (Figura 3). Este dipolo temporal induce una polarización con las moléculas cercanas generando una fuerza de atracción (dipolo instantáneo–dipolo inducido). El mayor punto de atracción es alcanzado cuando dos fragmentos moleculares se encuentran en una distancia igual a la suma de los radios de van der Waals.²⁰

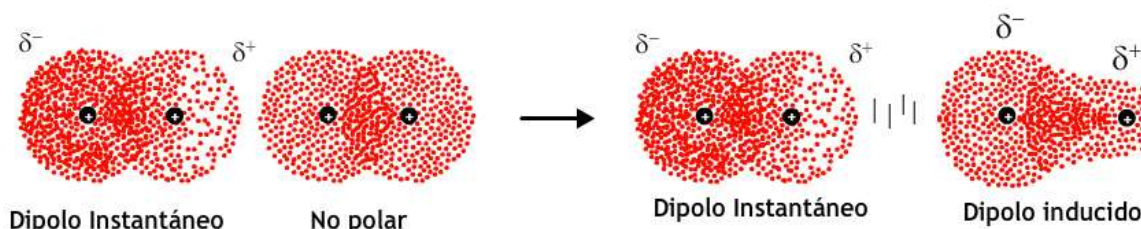


Figura 3: Interacción de dispersión de London dipolo instantáneo–dipolo inducido.²¹

1.3 Superficies de Hirshfeld

Las superficies de Hirshfeld (HS) son utilizadas en cristalografía y en química computacional, las cuales permiten analizar y visualizar interacciones intermoleculares en estructuras cristalinas. Estas fueron propuestas por Spackman y Byron en 1997, basado en el esquema de partición de Hirshfeld, el cual describe la contribución electrónica en un cristal molecular.²²

Este enfoque de partición ha convertido a las superficies de Hirshfeld en una herramienta crucial para el análisis supramolecular, permitiendo a través de estas superficies identificar, caracterizar y cuantificar las diferentes interacciones no-covalentes (ion-ion, dipolo-dipolo, fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno, etc.) presentes en la estructura

²⁰ Strauss, M. A., & Wegner, H. A. (2018). Molecular Systems for the Quantification of London Dispersion Interactions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019(2-3), 295-302. doi:10.1002/ejoc.201800970

²¹ Química. (s.f.). *Fuerzas de dispersión de London*.

<https://fuerzasintermoleculares.blogspot.com/2012/04/fuerzas-de-dispersion-de-london.html>

²² Spackman, P. R., Turner, M. J., McKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2021). CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *Journal Of Applied Crystallography*, 54(3), 1006-1011. <https://doi.org/10.1107/s1600576721002910>

cristalina, siendo esto clave para comprender cómo las moléculas se organizan y cohesionan en un arreglo cristalino específico.

La construcción de estas superficies se basa en la división del espacio cristalino en regiones moleculares; esto se logra relacionando la densidad electrónica esférica de cada átomo perteneciente a una molécula individual (promolécula); y la suma de todas las densidades electrónicas de las moléculas presentes en la celda unitaria del cristal (procrystal). Esta superficie se define mediante la función de pesado molecular $w(r)$ (Ec. 2), siendo el cociente entre la densidad de la promolécula y la densidad del procrystal en cada punto del espacio (r).

$$\text{Ec. 2} \quad W(r) = \frac{\rho_{\text{promolécula}}}{\rho_{\text{procrystal}}}$$

Por tanto, el valor de $w(r)$ es una medida de la contribución relativa de una molécula concreta a la densidad electrónica total en ese punto.

La superficie de Hirshfeld se establece precisamente cuando la contribución de la promolécula supera el 50% de la densidad electrónica total, es decir, cuando $w(r) \geq 0.5$. Este criterio garantiza una delimitación óptima entre la proximidad de las moléculas vecinas.²³

Para analizar las interacciones no-covalentes presentes en el ambiente cristalino, se emplean las distancias de la superficie de Hirshfeld al núcleo atómico más cercano (d_i) y fuera de ella (d_e). Estas distancias son representadas en mapas 2D de huellas dactilares (d_e vs d_i), las cuales ofrecen una visión detallada de las interacciones intermoleculares. Estos gráficos son altamente sensibles al entorno molecular inmediato, volviéndolos únicos para cada forma polimórfica. Además, utilizando las distancias anteriores, es posible determinar d_{norm} (distancia normalizada de contacto), que es un parámetro clave para comparar las distancias intermoleculares observadas con las esperadas teóricamente. La fórmula para d_{norm} integra

²³ Barbour, L. (2017b). Single-Crystal X-ray diffraction. *Elsevier eBooks* (pp. 23-43). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-409547-2.12493-x>

estos valores junto con los radios de van der Waals (r^{vdW}) de los átomos involucrados en la interacción.

$$\text{Ec. 3 y 4} \quad d_{|e|} = \frac{d_e - r^{vdw}}{r^{vdw}} \quad d_{|i|} = \frac{d_i - r^{vdw}}{r^{vdw}}$$

$$\text{Ec.5} \quad d_{|norm|} = d_{|e|} - d_{|i|}$$

Los valores obtenidos son mapeados en la superficie empleando un esquema de colores siendo azul para contactos más largos que la suma de radios de van der Waals, blanco para similares o iguales a esta suma y rojos para los menores (Figura 4).²⁴

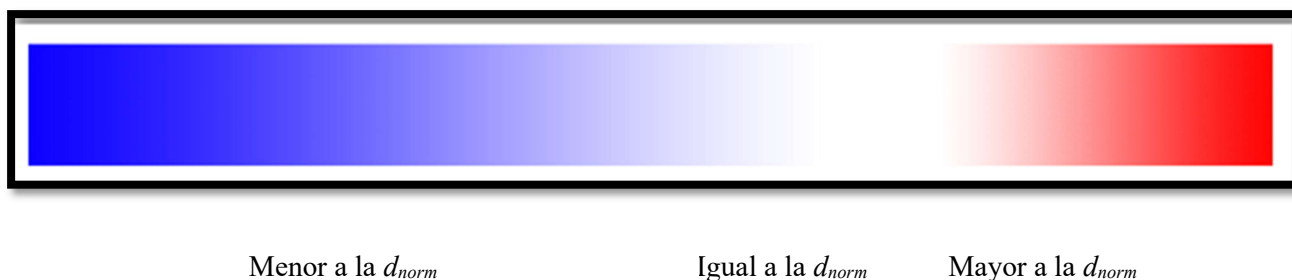


Figura 4: Esquema de colores del mapeado de superficie en CrystalExplorer.²⁵

1.4 software ORCA

La comprensión precisa de la estructura tridimensional de las moléculas es fundamental, ya que la distribución espacial de una molécula dicta en gran medida sus propiedades físicas, químicas y biológicas. Para un mayor estudio y comprensión de las moléculas se han desarrollado diversos softwares como Gaussian, NWChem, etc. El software ORCA es un paquete gratuito de química cuántica que implementa métodos *ab initio*, de la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) y métodos semiempíricos. Desarrollado por el grupo del profesor Frank Neese, dicho software se distribuye de manera gratuita para

²⁴ Spackman, M. A., & Jayatilaka, D. (2009). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11(1), 19–32. <https://doi.org/10.1039/b818330a>

²⁵ *Surface Properties* | *CrystalExplorer*. (s. f.). <https://crystalexplorer.net/docs/manual/isosurfaces/properties/>

investigación académica, lo que lo convertido en una alternativa accesible a otros programas del mismo ámbito. Debido a ello, ORCA se ha establecido como una herramienta versátil para el estudio de las propiedades moleculares, como la optimización y caracterización de conformeros.²⁶

1.4.1 Optimización de geometría molecular

La optimización de la geometría molecular se basa en el cálculo de la superficie de energía potencial (ESP). Así, la ESP es una superficie multidimensional que describe la energía de un sistema molecular en función de las coordenadas de sus átomos. Los mínimos en esta superficie representan a las estructuras más estables, mientras que los máximos comúnmente representan estados de transición (Figura 5). El objetivo de la optimización es localizar los mínimos en la ESP mediante algoritmos iterativos que ajustan las posiciones de los átomos buscando un nuevo mínimo. Una vez localizado un nuevo mínimo este proceso se repite; una vez realizadas todas las iteraciones el programa toma la conformación con menor nivel energético como el mínimo global.²⁷

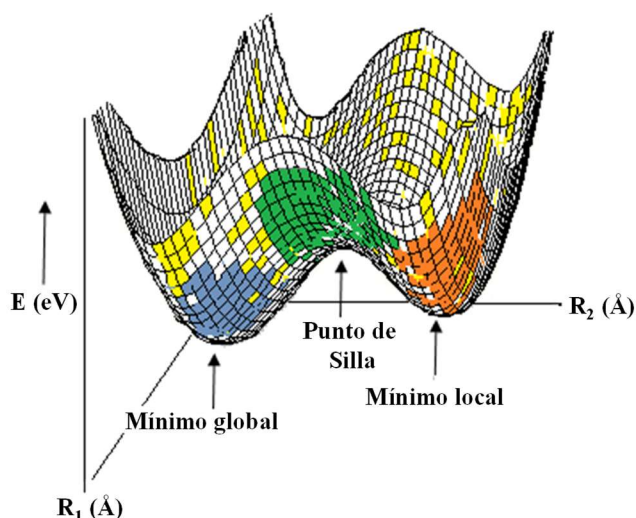


Figura 5: Representación simple de la ESP para la optimización de geometría.

²⁶ Neese, F. *The ORCA program system Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.*, **2012**, 2, 1, 73–78 doi: 10.1002/wcms.81

²⁷ De Souza, B. (2025). GOAT: A Global Optimization Algorithm for Molecules and Atomic Clusters. *Angewandte Chemie International Edition*, 64(18), e202500393. <https://doi.org/10.1002/anie.202500393>

Al contar con una estructura optimizada es posible realizar un análisis de frecuencias vibracionales, siendo esta una herramienta fundamental para la química computacional puesto que permite obtener una amplia gama de propiedades termodinámicas (entalpías de formación, energías de ionización, entre otras),²⁸ y espectroscopías como IR, Raman, o RMN.²⁹ Así, a partir de la geometría optimizada se genera una matriz Hessiana la cual permite determinar los modos normales de vibración y sus frecuencias asociadas.

²⁸ Baboul, A. G., Curtiss, L. A., Redfern, P. C., & Raghavachari, K. (1999). Gaussian-3 theory using density functional geometries and zero-point energies. *The Journal Of Chemical Physics*, 110(16), 7650-7657. <https://doi.org/10.1063/1.478676>

²⁹ Barone, V. (2004). Anharmonic vibrational properties by a fully automated second-order perturbative approach. *The Journal Of Chemical Physics*, 122(1), 14108. <https://doi.org/10.1063/1.1824881>

Antecedentes

2. Antecedentes

La reactividad del benzimidazol está ligada a su naturaleza aromática, a su basicidad y a la presencia de sitios reactivos específicos dentro de su estructura. El benzimidazol es un compuesto heterobicclico plano que contiene diez electrones π , que le confieren una estabilidad significativa y es capaz de resistir condiciones extremas como el tratamiento con ácido sulfúrico bajo presión, o la exposición a ácido clorhídrico caliente. De igual manera, este compuesto presenta una alta resistencia a las reacciones de oxidación o reducción, siendo estas solo posibles por métodos catalíticos.³⁰

Dentro de la molécula de benzimidazol existen diversos sitios reactivos susceptibles a diferentes tipos de reacciones. Los átomos de nitrógeno N1 y N3 presentan una diferencia en su densidad electrónica, debido a la presencia de electrones π en N3 (figura 6). Esta diferencia hace que la posición C2 del anillo sea particularmente propensa a reacciones de sustitución nucleofílica. Por otra parte, las posiciones C5, C6, C7 y C8 del anillo al contar con electrones tipo π son más susceptibles a reacciones de tipo sustitución electrofílica.³¹

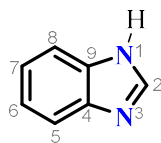


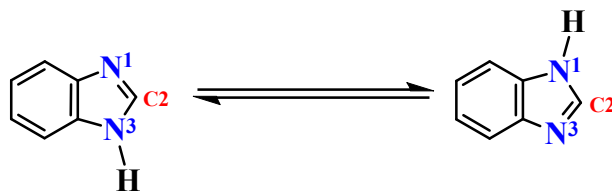
Figura 6: Etiquetado de los átomos del benzimidazol.

Un aspecto relevante de la reactividad del benzimidazol es su capacidad para experimentar una tautomerización anular en solución (Esquema 3), siendo que el átomo de hidrógeno unido al nitrógeno N1 puede migrar a la posición N3, estableciendo un equilibrio amina-imina. La existencia de dicho equilibrio es crucial en algunas de sus actividades

³⁰ Singh, P. K., & Silakari, O. (2018). Benzimidazole. En *Elsevier eBooks* (pp. 31-52). <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102083-8.00002-9>

³¹ Knippel, J. L., Ye, Y., & Buchwald, S. L. (2021). Enantioselective C2-Allylation of Benzimidazoles Using 1,3-Diene Pronucleophiles. *Organic Letters*, 23(6), 2153-2157. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00306>

biológicas que presenta el benzimidazol.³² En este contexto, se usará la nomenclatura HBzim para referirse al benzimidazol molecular, y Bzim para el grupo {C₆H₄N₂CH}.



Esquema 3: Tautomerización del benzimidazol (HBzim).

La alquilación es una de las reacciones más comunes y versátiles del benzimidazol, promoviendo la introducción de grupos alquilo en diferentes posiciones del anillo lo que modifica sus propiedades físicas, químicas y biológicas. Esta reacción puede ocurrir tanto en los átomos de nitrógeno (*N*-alquilación) como en los átomos de carbono (*C*-alquilación). La *N*-alquilación es una reacción que se lleva a cabo con halogenuros de alquilo, resultando principalmente en la formación de 1-alquilbenzimidazoles, debido a la mayor reactividad que presenta N1. Se ha demostrado que el protón unido a N1 es moderadamente ácido, con un pKa de 12.8.³³ Esta acidez permite la formación del benzimidazoluro aniónico mediante el uso de diversas especies básicas, tales como hidruros (NaH o LiH), hidróxidos (NaOH o KOH) o carbonatos (K₂CO₃ o Cs₂CO₃). La capacidad de formar este anión altamente nucleofílico explica la solubilidad del benzimidazol en soluciones alcalinas y es una especie intermediaria crucial para las reacciones de alquilación.

Sin embargo, bajo condiciones de reacción de mayor energía, es posible obtener halogenuros de 1,3-alquilbenzimidazoles, dado por la alquilación que tiene lugar en N3. Se ha observado que la *N*-alquilación de benzimidazoles puede realizarse con excelentes

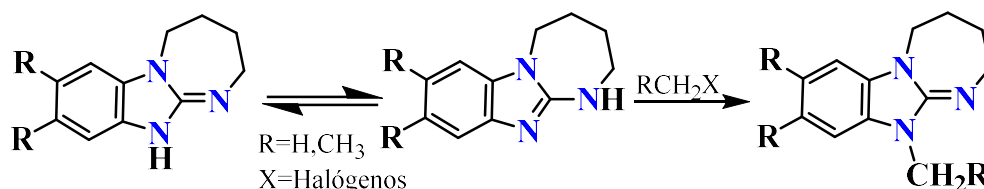
³² García-Báez, E. V., Padilla-Martínez, I. I., Cruz, A., & Rosales-Hernández, M. C. (2022). 13C-NMR Chemical Shifts in 1,3-Benzazoles as a Tautomeric Ratio Criterion. *Molecules*, 27(19), 6268. <https://doi.org/10.3390/molecules27196268>

³³ Veerasamy, R., Roy, A., Karunakaran, R., & Rajak, H. (2021). Structure–Activity Relationship Analysis of Benzimidazoles as Emerging Anti-Inflammatory Agents: An Overview. *Pharmaceuticals*, 14(7), 663. <https://doi.org/10.3390/ph14070663>

rendimientos en medio acuoso, básico e, incluso, se ha observado una mejora en la velocidad de reacción mediante el uso de tensoactivos como el dodecilsulfato de sodio.³⁴

La versatilidad de la alquilación de benzimidazoles, junto a la posibilidad de controlar la regioselectividad y el mecanismo por medio de los reactivos y condiciones adecuadas, la convierte en una herramienta valiosa para la síntesis orgánica.

La *N*-alquilación de benzimidazoles es un paso fundamental para la síntesis de compuestos que han mostrado potencial como agentes analgésicos y ansiolíticos, como es el caso de los derivados de 2,3,4,5-tetrahidro[1,3]diazepino[1,2-*a*]benzimidazol (Esquema 4). Estos derivados se obtuvieron mediante la alquilación de su forma tautomérica 1H mediante el uso del sustituyente 4-clorobencilo y bromuro de 4-*terc*-butilfenacilo en medio neutro.³⁵



Esquema 4: Síntesis de derivados del 2,3,4,5-tetrahidro[1,3]diazepino[1,2-*a*]benzimidazol.

2.1 Sustituyentes de benzimidazol en ambientes cristalinos

El núcleo bicíclico del benzimidazol en los derivados N1-arilsustituídos mantienen una alta planaridad.³⁶ Las longitudes de enlace y sus ángulos dentro del heterociclo son consistentes con la hibridación sp^2 de los átomos de carbono y nitrógeno, aunque estas pueden presentar ligeras variaciones en consecuencia a los efectos electrónicos del sustituyente enlazado en N1 y las interacciones en el empaquetamiento cristalino. Variando

³⁴ Chakraborty, A., Debnath, S., Ghosh, T., Maiti, D. K., & Majumdar, S. (2018). An efficient strategy for N-alkylation of benzimidazoles/imidazoles in SDS-aqueous basic medium and N-alkylation induced ring opening of benzimidazoles. *Tetrahedron*, 74(40), 5932-5941. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.08.029>

³⁵ Maltsev, D. V., Spasov, A. A., Vassiliev, P. M., Skripka, M. O., Miroshnikov, M. V., Kochetkov, A. N., Eliseeva, N. V., Lifanova, Y. V., Kuzmenko, T. A., Divaeva, L. N., & Morkovnik, A. S. (2021). Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel 2,3,4,5-tetrahydro[1,3]diazepino[1,2-*a*]benzimidazole Derivatives as Promising Anxiolytic and Analgesic Agents. *Molecules*, 26(19), 6049. <https://doi.org/10.3390/molecules26196049>

³⁶ Allen, F.H. (2002) The Cambridge Structural Database: A Quarter of a Million Crystal Structures and Rising. *Acta Crystallographica Section B*, 58(3), 380-388. <https://doi.org/10.1107/S0108768102003890>

las longitudes del enlace C=N en el anillo imidazol en el intervalo de 1.30 a 1.38 Å y los enlaces N–C suelen encontrarse entre 1.42 a 1.47 Å, dependiendo de la conjugación y los efectos estéricos en el ambiente cristalino.³⁷

Las diferentes condiciones de cristalización (temperatura, disolvente, velocidad de evaporación) pueden conducir a diferentes empaquetamientos cristalinos (polimorfos), los cuales pueden presentar propiedades físicas diferentes (solubilidad, biodisponibilidad, punto de fusión). La flexibilidad conformacional alrededor del enlace N1–C(arilo) en conjunto con las interacciones intermoleculares de energías similares permiten que los N1–arilbenzimidazoles sean propensos al polimorfismo.^{38, 39}

Por otra parte, para el caso de la C-alkilación se ha reportado la alquilación regioselectiva en C2–H de benzimidazoles con alquenos aromáticos catalizada por cobre.⁴⁰

Para conocer más acerca de las estructuras cristalinas que han sido depositadas en la base de datos de Cambridge⁴¹ y que están relacionadas con el compuesto que es clave en este trabajo de tesis, se realizó una búsqueda de compuestos que contuvieran a la unidad con N-metilfenilbenzimidazol $\{C_6H_4N_2CH(CH_2C_6R_5)\}$, que está mostrada en el interior de rectángulo azul en la figura 7. Fue necesario restringir la búsqueda de esta unidad con sus

³⁷ Kazachenko, A. S., Tamış, E., Akman, F., Medimagh, M., Issaoui, N., Al-Dossary, O., Bousiakou, L. G., Kazachenko, A. S., Zimonin, D., & Skripnikov, A. M. (2022). A Comprehensive Study of N-Butyl-1H-Benzimidazole. *Molecules*, 27(22), 7864. <https://doi.org/10.3390/molecules27227864>

³⁸ Makhmudov, U. S., Tashkhodjaev, B., Talipov, S. A., Olimova, M. I., Mukhamedov, N. S., & Elmuradov, B. Z. (2017). Polymorphs of benzimidazole derivatives. *Journal of Structural Chemistry*, 58(3), 627-630. <https://doi.org/10.1134/s0022476617030301>

³⁹ García-González, J. V., Alvarado-Rodríguez, J. G., & Andrade-López, N. (2024). Polimorfismo en Química. *Vida Científica Boletín Científico de la Escuela Preparatoria No. 4*, 12(24), 1–5. <https://doi.org/10.29057/prepa4.v12i24.12832>

⁴⁰ He, Y., Mao, Y., Hao, H., Xu, Z., Lou, S., & Xu, D. (2020). Cu-Catalyzed Regioselective C–H Alkylation of Benzimidazoles with Aromatic Alkenes. *Organic Letters*, 22(21), 8250-8255. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02864>

⁴¹ Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P., & Ward, S. C. (2016). The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallographica Section B Structural Science Crystal Engineering And Materials*, 72(2), 171-179. <https://doi.org/10.1107/s2052520616003954>

siete átomos de hidrógeno (mostrados en gris), ya que una búsqueda menos específica mostraría un número de resultados mucho mayor y con menor relevancia para el estudio.

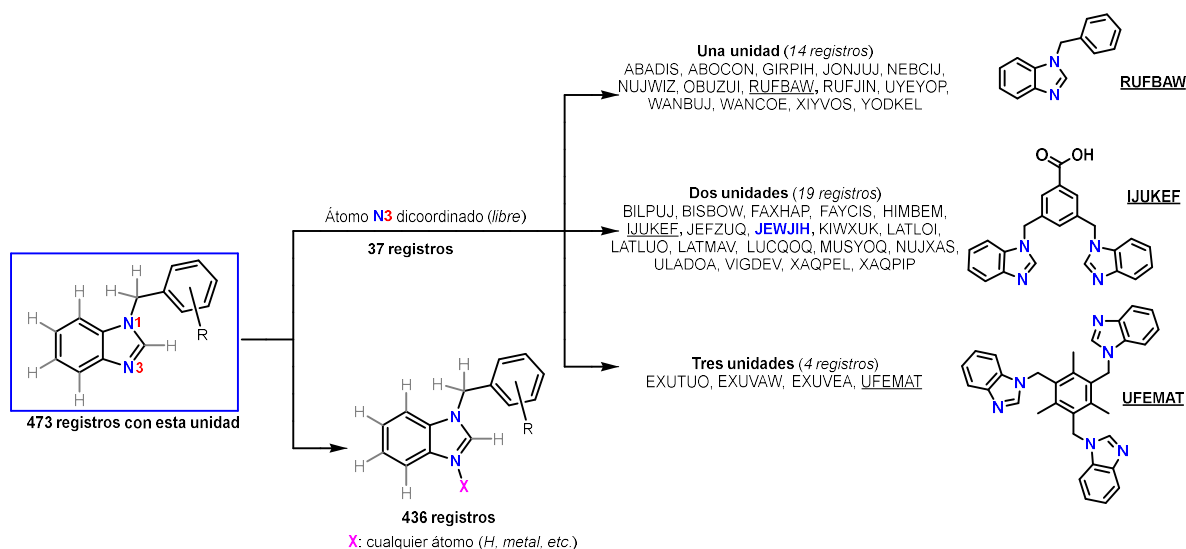


Figura 7: Estructuras cristalinas reportadas en la base de datos de Cambridge con la unidad *N*-metilfenilbenzimidazol (revisión: agosto de 2025).

Los resultados indicaron que existen 473 registros con la unidad $\{C_6H_4N_2CH(CH_2C_6R_5)\}$; algunos de estos han sido asignados más de una vez a la misma estructura reportada, como es el caso del complejo perclorato de *tetrakis*(μ^2 -1,3-*bis*(benzimidazol-1-ilmetil)-2,4,6-trimetilbenzeno)-(μ^2 -O,O'-perclorato)dicobre(II), con claves de la base de datos QEBNIU⁴² y QEBNIU01⁴³. También se observó que hay polimorfos de estructuras que contienen a esta unidad; esto es debido a la alta flexibilidad del grupo unido al N1, y que se adapta a los requerimientos del arreglo cristalino. Un ejemplo lo constituyen las estructuras del complejo *bis*(*N*-fenilmetilbenzimidazol)diclorocobalto(II)

⁴² Su, C., Cai, Y., Chen, C., Zhang, H., & Kang, B. (2001). Coordination-directed assembly of trigonal and tetragonal molecular boxes encapsulating anionic guests. *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions*, 4, 359-361. <https://doi.org/10.1039/b010118o>

⁴³ Su, C., Cai, Y., Chen, C., Smith, M. D., Kaim, W., & Loye, H. Z. (2003). Ligand-Directed Molecular Architectures: Self-Assembly of Two-Dimensional Rectangular Metallacycles and Three-Dimensional Trigonal or Tetragonal Prisms. *Journal of the American Chemical Society*, 125(28), 8595-8613. <https://doi.org/10.1021/ja034267k>

NACCAW, NACCAW01⁴⁴ y NACCAW04⁴⁵ (Figura 8) que presentan diferentes conformaciones moleculares y, por tanto, dan lugar a diferentes arreglos intermoleculares en el estado sólido, cristalizando en los grupos espaciales triclínico $P-1$ y monoclinico $P2_1/c$. Estos compuestos contienen al átomo N3 coordinado hacia un centro metálico de Co(II) y forman parte del conjunto de 436 registros en donde puede estar unido un átomo cualquiera a N3, haciéndolo tricoordinado.

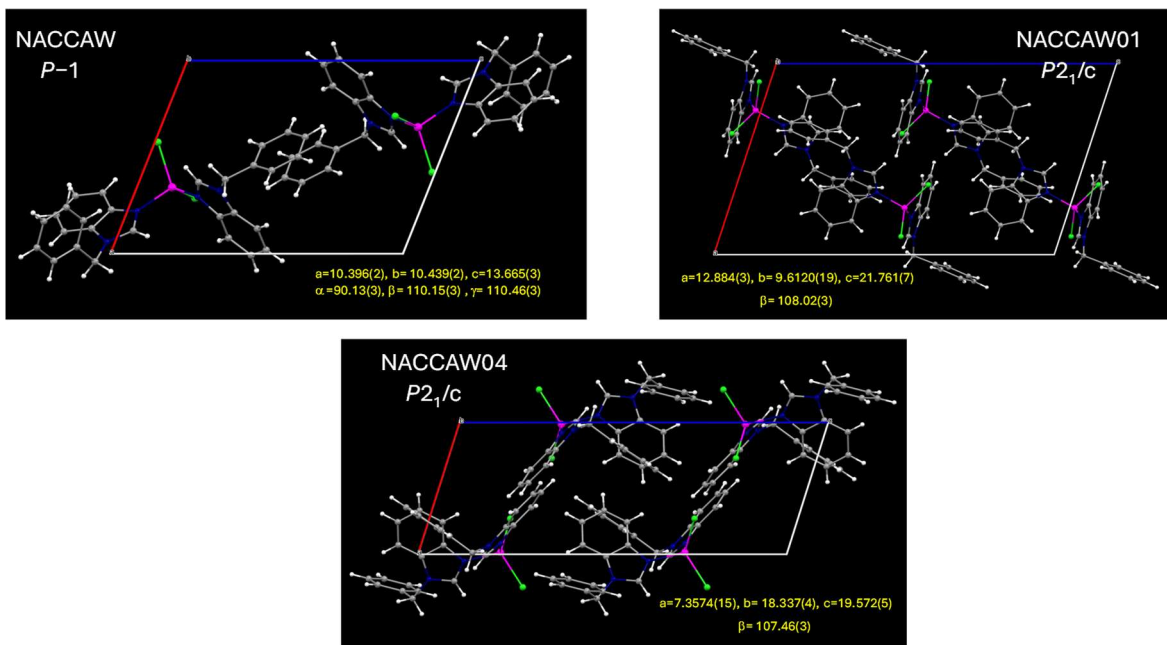


Figura 8: Celdas unitarias de los polimorfos del complejo *bis(N-fenilmetilbenzimidazol)diclorocobalto(II)*.

Otro aspecto relevante para fines del trabajo, y es que solamente se encontraron 37 registros en donde el átomo N3 se encuentra sin sustituyente, es decir, en un ambiente dicoordinado. Esto dio lugar a compuestos orgánicos en el sentido clásico (libre de metales)

⁴⁴ Jian, F., Wang, H., & Xiao, H. (2004). Synthesis, Structures, and Spectroscopic Characterizations of the and Forms of *bis(N-Phenylmethyl-benzimidazole-N)* dichloro Cobalt(II) Complex: $\text{CoCl}_2(\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{CH}_2\text{Ph})_2$. *Structural Chemistry*, 15(4), 277-283. <https://doi.org/10.1023/b:stuc.0000026742.02447.f5>

⁴⁵ Jian, F., Xiao, H., Sun, P., Mukhopadhyay, U., & Bernal, I. (2004). Synthesis, structures and thermal properties of three crystalline polymorphs of the *bis(phenylmethylbenzimidazole)dichlorocobalt(II)* complex $\text{CoCl}_2(\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{CH}_2\text{Ph})_2$. *Journal of Coordination Chemistry*, 57(11), 923-934. <https://doi.org/10.1080/00958970410001726399>

y no-iónicos (es decir, en donde no hubiera un enlace H–N3 que daría lugar a compuesto de tipo benzimidazolio). Entre estos, todavía se distinguieron tres clases de compuestos; la primera observada es una en la que los 14 registros de compuestos orgánicos contienen una unidad $\{C_6H_4N_2CH(CH_2C_6R_5)\}$, la segunda clase asociada a 19 compuestos con dos unidades y, por último, la tercera en la que hay cuatro compuestos con tres unidades. El compuesto central de esta tesis contiene dos unidades.

Con base a los antecedentes mostrados, el benzimidazol es un sistema versátil para la obtención de precursores de carbenos N-heterocíclicos gracias a sus sitios reactivos bien definidos, como lo son los nitrógenos N1 y N3, los cuales por sus diferencias electrónicas permiten reacciones de sustitución nucleofílica, lo cual permite la funcionalización selectiva de este heterociclo.

En este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo sintetizar y caracterizar el compuesto $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$ (**5**) a través de la sustitución nucleofílica en N1–H por medio de la formación del anión Bzim⁻. Una vez obtenido el compuesto **5**, se busca elucidar sus propiedades moleculares interacciones no covalentes predominantes en su estabilidad y empaquetamiento cristalino. Para ello, se integran técnicas experimentales, como difracción de rayos X y resonancia magnética nuclear, con estudios computacionales, con fin de validar la estructura propuesta, poder cuantificar interacciones clave (como puentes de hidrógeno y fuerzas dipolo-dipolo) y explorar su diversidad conformacional.

Objetivos

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar el compuesto disustituido con benzimidazol $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$ que es un precursor potencial de NHCs mediante un enfoque lineal de reacciones para estudiar computacionalmente sus propiedades moleculares y sus interacciones en el estado cristalino.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar los precursores dialdehído **2**, diol **3** y dibromado **4** que permitirán obtener el compuesto objetivo $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$ (**5**).
- Caracterizar todos los compuestos intermedios y el producto final (**2–5**) mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) de 1H y $^{13}C\{^1H\}$.
- Determinar y analizar la estructura en estado sólido del compuesto **5** mediante difracción de rayos X de monocristal, incluyendo la cuantificación de interacciones no covalentes a través del análisis de superficies de Hirshfeld.
- Realizar un estudio computacional del compuesto **5** para determinar sus parámetros estructurales teóricos, calcular su espectro infrarrojo y analizar su distribución conformacional.

Parte Experimental

4. Parte experimental

4.1 Materiales y equipos

Los reactivos utilizados como difeniléter, difeniltioéter, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA), Na[BH₄], *n*-BuLi, HCl, HBr, acetonitrilo (MeCN) y benzimidazol fueron adquiridos de Sigma–Aldrich; y se utilizaron sin purificación previa. Los disolventes no-halogenados (THF y hexano) utilizados fueron secados con sodio metálico y benzofenona. Los compuestos sensibles al aire o humedad fueron sintetizados bajo atmósfera de nitrógeno usando técnicas Schlenk estándar.

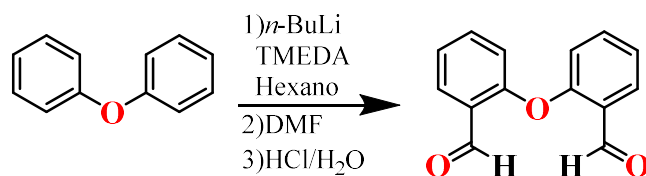
Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C{¹H} se obtuvieron en el equipo Bruker BioSpin GmbH 400 a temperatura ambiente (25 °C); los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm utilizando la señal del disolvente residual como referencia.

4.2 Metodología experimental

4.2.1 Síntesis del compuesto dialdehído *O*(C₆H₄CHO)₂ (2)

En un matraz balón de tres bocas de 250 mL en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 6.5 mL (41.0 mmol) de difeniléter y por medio de cánula se adicionaron 40 mL de hexano anhidro. Se agregaron 13.5 mL (90.2 mmol) de TMEDA anhidra a temperatura ambiente. Después de la adición se llevó al sistema a una temperatura de 0 °C y se añadieron 36.1 mL (90.2 mmol) de *n*-BuLi lentamente por medio de un embudo de adición. Una vez que transcurrieron 24 horas se colocaron 11.6 mL (147.6 mmol) de DMF anhidra al embudo de adición y se agregaron a la mezcla de reacción gota a gota. Posteriormente se llevó a reflujo por 1 hora (Esquema 5).

Se preparó una solución acuosa de HCl (60 mL de agua y 40 mL de HCl) y se añadió al sistema en agitación por 15 minutos. Después se realizó una extracción con CHCl₃ (30 mL); la mezcla orgánica obtenida se secó sobre una columna de Na₂SO₄ y el disolvente se removió a vacío, resultando en un sólido beige.



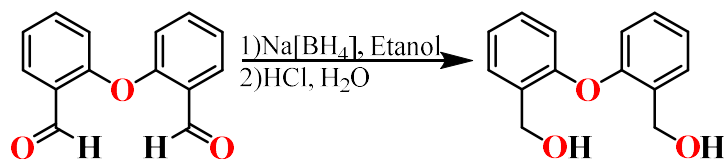
Esquema 5: Síntesis del compuesto $\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO})_2$ (**2**).

P. f. = 65 °C. RMN de ^1H (400.1 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 10.49 (s, 2H, H1), 7.99 (d, 3J = 7.69 Hz, 2H, H7), 7.59 (dd, 3J = 7.69 Hz, 2H, H5), 7.29 (dd, 3J = 7.80 Hz, 2H, H6), 6.95 (d, 3J = 8.32 Hz, 2H, H4). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 188.7 (C1), 159.0 (C3), 136.1 (C7), 129.4 (C5), 127.4 (C2), 124.7 (C6), 119.2 (C4).

4.2.2 Síntesis del compuesto diol $\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH})_2$ (**3**)

El compuesto **2** se disolvió en 60 mL de etanol absoluto en un matraz bola de 125 mL. Se enfrió el sistema a 0 °C y se añadió lentamente 3.77 g (97.4 mmol) de $\text{Na}[\text{BH}_4]$ y se mantuvo en agitación por 4 horas. Posteriormente se acidificó la mezcla de reacción con una solución diluida de HCl (60 mL de agua y 40 mL de HCl), seguido por una extracción con 60 mL de CH_2Cl_2 (Esquema 6).

La mezcla orgánica resultante se secó por una columna de Na_2SO_4 y se removió el disolvente por vacío, resultando en un sólido blanco.



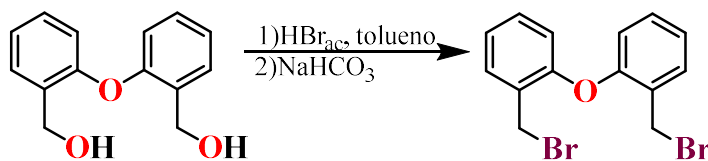
Esquema 6: Síntesis del compuesto $\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH})_2$ (**3**).

P. f. = 86 °C. RMN de ^1H (400.1 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 7.39 (d, 3J = 7.19 Hz, 2H, H7), 7.26 (dd, 3J = 7.69 Hz, 4J = 1.22 Hz, 2H, H5), 7.10 (dd, 3J = 7.44 Hz, 4J = 0.69 Hz, 2H, H6), 6.83 (d, 3J = 8.06 Hz, 2H, H4), 4.69 (s, 4H, H1). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 154.9 (C3), 131.5 (C2), 130.2 (C7), 129.5 (C5), 123.9 (C6), 118.0 (C4), 61.7 (C1).

4.2.3 Síntesis del compuesto dibromado $O(C_6H_4CH_2Br)_2$ (4)

El compuesto **3** se disolvió en 30 mL de tolueno en un matraz bola de 125 mL y se añadió una solución de 15.3 mL de HBr (141.1 mmol) en 10 mL de tolueno. Esta mezcla de reacción se llevó a reflujo por 24 horas (Esquema 7).

Posteriormente, la reacción se neutralizó añadiendo una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 mL) y se realizó una extracción con 20 mL de CH_3Cl , la mezcla orgánica resultante se secó por una columna de Na_2SO_4 y se removió el disolvente por vacío. Se obtuvo un sólido café el cual fue purificado con lavados de etanol frío, resultando en un sólido blanco.



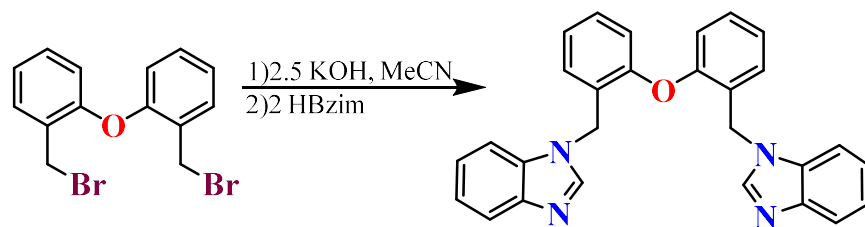
Esquema 7: Síntesis del compuesto $O(C_6H_4CH_2Br)_2$ (4).

P. f. = 92 °C. RMN de 1H (400.1 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ = 7.50 (d, 3J = 7.60 Hz, 2H, H7), 7.28 (dd, 3J = 8.00 Hz, 2H, H5), 7.13 (dd, 3J = 7.60 Hz, 2H, H6), 6.86 (d, 3J = 9.20 Hz, 2H, H4), 4.66 (s, 4H, H1). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ = 154.9 (C3), 131.5 (C7), 130.4 (C5), 129.0 (C2), 124.1 (C6), 118.6 (C4), 28.2 (C1).

4.2.4 Síntesis del compuesto $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$ (5)

La síntesis del compuesto **5** se realizó disolviendo 78.7 mg (1.404 mmol) de KOH en 10 mL de MeCN en un matraz balón de 50 mL, posteriormente se adicionaron 132.6 mg (1.123 mmol) de benzimidazol y se mantuvo en agitación por 30 minutos. Pasado este tiempo se disolvieron 200 mg (0.562 mmol) del precursor dibromado (**4**) en 5 mL de MeCN y utilizando un embudo de adición se agregó gota a gota a la mezcla de reacción manteniéndose en agitación por 4 horas a temperatura ambiente (Esquema 8).

Se removió el disolvente por vacío, el producto resultante se redisolvió en cloroformo y se filtró por columna de Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente nuevamente por vacío, resultando en un sólido blanco.



Esquema 8: Síntesis del compuesto $\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Bzim})_2$ (**5**).

RMN de ^1H (400.1 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ = 8.21 (s, 2H, H8), 7.61 (d, 3J = 4.85 Hz, 2H, H13), 7.46 (d, 3J = 4.82 Hz, 2H, H10), 7.23 (dd, 3J = 7.21 Hz, 4H, H5, H7), 7.16 (dd, 3J = 6.12 Hz, 4J = 2.18 Hz, 4H, H11, H12), 7.12 (dd, 3J = 7.33 Hz, 2H, H6), 6.61 (d, 3J = 8.06 Hz, 2H, H4), 5.50 (s, 4H, H1). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ = 154.0 (C3), 144.4 (C8), 143.4 (C9), 133.7 (C14), 129.9 (C7), 129.6 (C5), 127.2 (C2), 123.9 (C6), 122.4 (C11), 121.5 (C12), 119.5 (C13), 117.8 (C4), 110.6 (C10), 43.2 (C1).

4.3 Estudios de difracción de rayos-X de monocristal

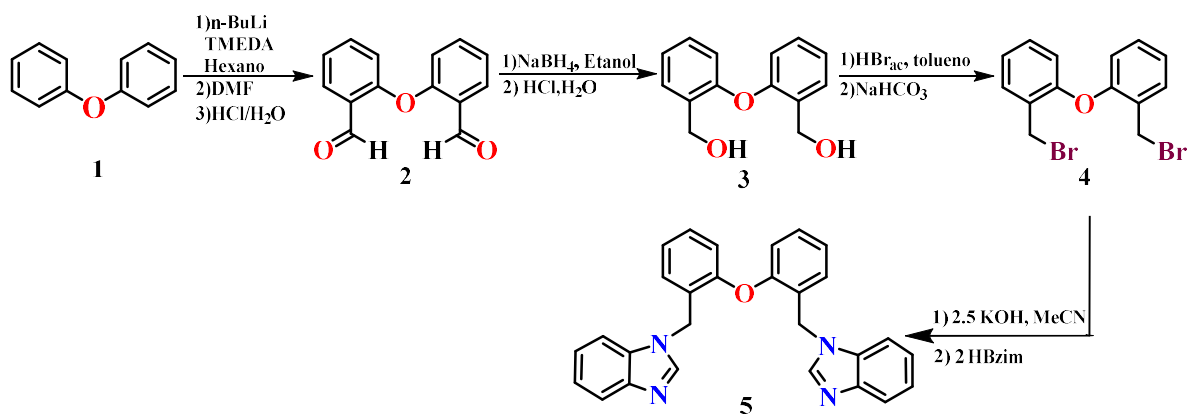
Los estudios de difracción de rayos X de monocristal del compuesto **5** fueron realizados con un difractómetro de rayos X Gemini Oxford CCD con doble fuente de irradiación (Cu y Mo) a 295 K. Los datos fueron integrados, escalados y promediados mediante el programa CrysAlis. La solución inicial fue resuelta con el programa ShelXT y refinada con el programa ShelXL usando una minimización de mínimos cuadrados en F^2 , programas que fueron usados a través del paquete modular Olex2. Las posiciones de los átomos de hidrógeno se determinaron utilizando parámetros isotrópicos comunes.

5. Resultados y Discusión

El precursor dibromado **4** se obtuvo mediante la metodología reportada por García-González (Esquema 9).⁴⁶ La síntesis del compuesto disustituido con benzimidazol

⁴⁶ García-González, J. V., Alvarado-Rodríguez, J. G., Andrade-López, N., & Guerra-Poot, C. G. (2024). Non-covalent interactions in dihalogenated compounds $\text{Ch}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{X})_2$ (Ch = O, S; X = Cl, Br, I). Synthesis, Crystal structure, and Hirshfeld surface analysis. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 68(2), 280–295. <https://doi.org/10.29356/jmcs.v68i2.2036>

$O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$ (**5**) se describe en la última reacción y consistió en desprotonar al benzimidazol (HBzim) con una base fuerte (KOH) en un disolvente polar (MeCN) y posteriormente hacerlo reaccionar con el compuesto **4**.



Esquema 9: Metodología lineal para la obtención del compuesto **5**.

Resultados y discusión

5.1 Análisis y caracterización estructural

5.1.1 Resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ fueron obtenidos a temperatura ambiente; los compuestos **2** a **4** se estudiaron utilizando CDCl_3 como disolvente, debido a su capacidad para disolver compuestos orgánicos de baja a media polaridad y a que su señal residual (un singulete definido) presenta una interferencia mínima con las señales de interés. Por otra parte, para el compuesto **5** se utilizó DMSO-d_6 como disolvente para una mejor resolución de las señales de los hidrógenos aromáticos, ya que al usar CDCl_3 estas señales se traslapaban dificultando su asignación. El desplazamiento de la señal del disolvente residual se utilizó como referencia en todos los casos.

5.1.2 Resonancia magnética nuclear de $\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO})_2$ (**2**)

El espectro de RMN de ^1H (Figura 9) del compuesto **2** mostró cinco señales en frecuencias altas, cuatro de ellas entre 6.9 y 8 ppm correspondientes a los protones aromáticos, las dos señales dobles corresponden a los protones H4 y H7, mientras que las señales con multiplicidad doble de dobles corresponden a los protones H5 y H6, la señal simple en 10.49 ppm se asignó al protón del grupo formilo, este desplazamiento viene dado por el efecto de desprotección generado por el grupo funcional CHO .

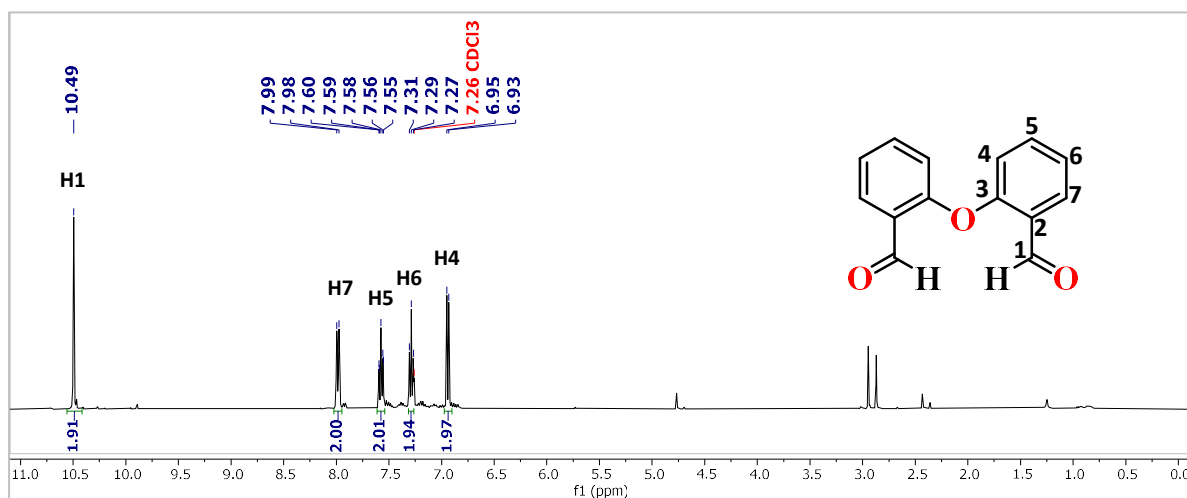


Figura 9: Espectro de RMN ^1H del compuesto **2** (400 MHz, CDCl_3).

El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 10) del compuesto **2** mostró siete señales en frecuencias altas, seis de ellas entre 119 y 159 ppm correspondientes a los carbonos aromáticos, destacando que la señal en 159.0 ppm correspondió al carbono enlazado al heteroátomo **O**, el valor de desplazamiento alto está dado por el efecto de desprotección inducido por el efecto electroatractor del oxígeno. La señal de mayor desplazamiento en 188.7 ppm correspondió al carbono del grupo funcional **CHO**.

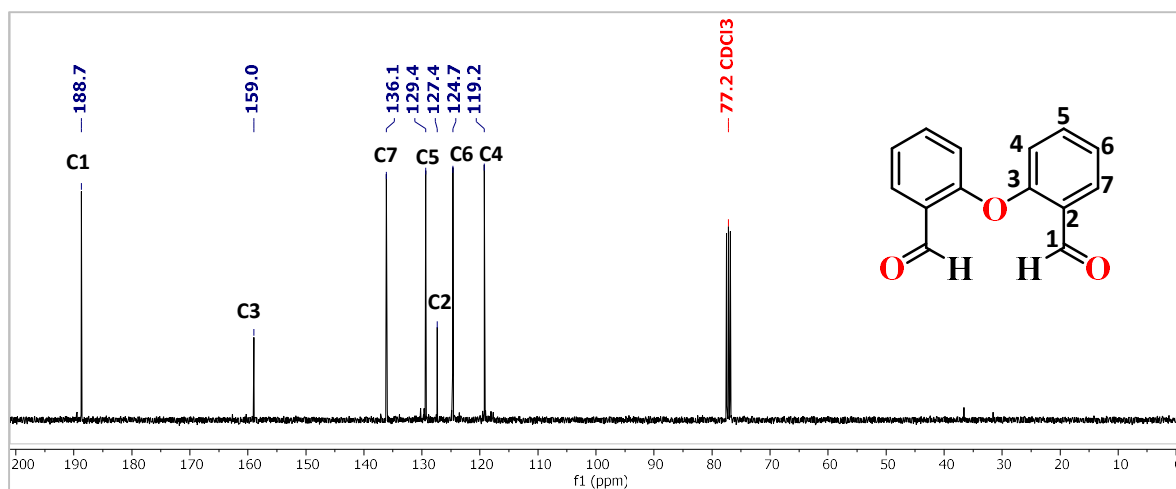


Figura 10: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **2** (100 MHz, CDCl_3).

5.1.3 Resonancia magnética nuclear de $\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH})_2$ (**3**)

El espectro de RMN ^1H (Figura 11) del compuesto **3** mostró cinco señales. Las cuatro correspondientes a los hidrógenos aromáticos encontradas en el intervalo de 6.83 a 7.41 ppm mantuvieron el mismo patrón en el desplazamiento químico observado en el compuesto **2** (H7–H5–H6–H4). La señal correspondiente a H1 experimentó un cambio de desplazamiento significativo al pasar de frecuencias altas (10.49 ppm) a frecuencias bajas (4.69 ppm). Este cambio se atribuyó al menor efecto de desprotección generado por el grupo hidroxilo, lo que confirmó la reducción del grupo formilo.

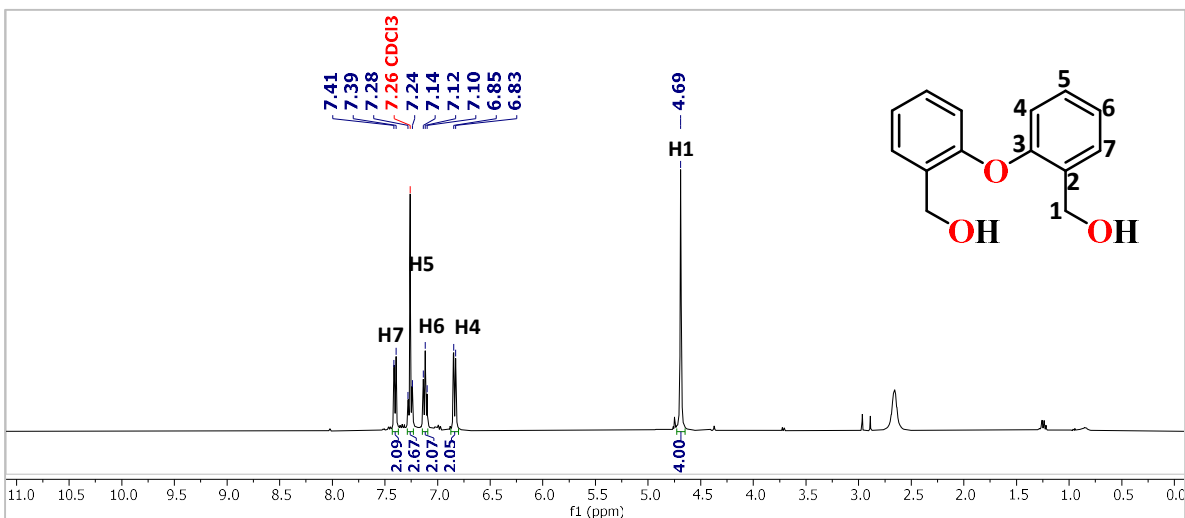


Figura 11: Espectro de RMN ^1H del compuesto **3** (400 MHz, CDCl_3).

El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 12) mostró siete señales. Seis de ellas ubicadas en frecuencias altas, las cuales corresponden a los carbonos aromáticos. Tras la reducción del grupo formilo las señales de C1 y C2 mostraron variaciones significativas en sus desplazamientos químicos. En particular, C1 experimentó un desplazamiento de aproximadamente 127 ppm hacia frecuencias bajas, este efecto se atribuye al efecto protector inducido por el grupo funcional OH .

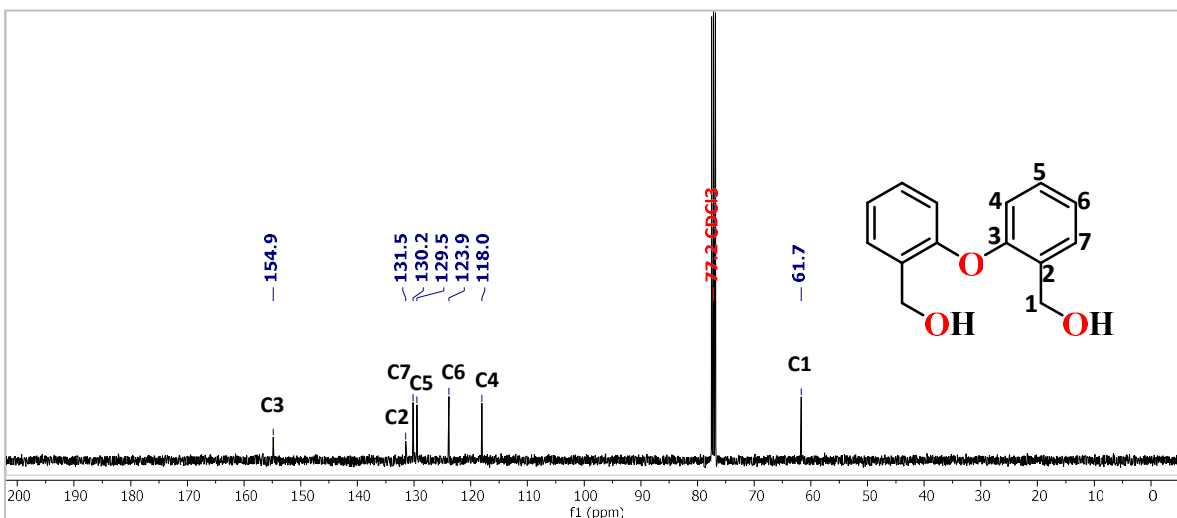


Figura 12: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **3** (100 MHz, CDCl_3).

5.1.4 Resonancia magnética nuclear de $O(C_6H_4CH_2Br)_2$ (**4**)

El espectro de RMN 1H (Figura 13) del compuesto **4** presentó cinco señales. Cuatro de ellas correspondientes a los protones de los anillos aromáticos, las cuales conservan el patrón de desplazamiento observado en los compuestos anteriores (H7–H5–H6–H4). Los desplazamientos químicos no presentaron variaciones considerables con respecto a los observados en los experimentos del compuesto **3**, esto debido a la similitud en los efectos electrónicos del halógeno y el grupo hidroxilo sobre el sistema.

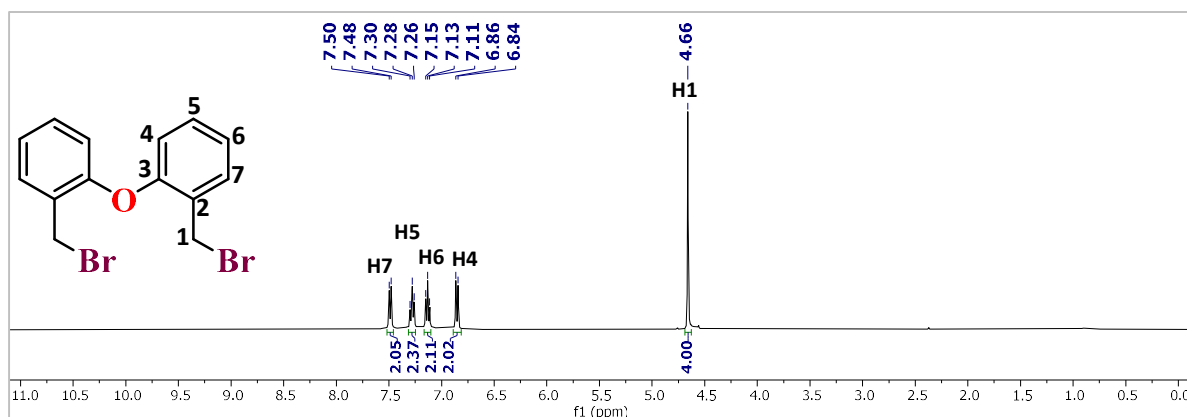


Figura 13: Espectro de RMN de 1H del compuesto **4** (400 MHz, $CDCl_3$).

El espectro de RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (Figura 14) presentó siete señales, seis de ellas ubicadas en frecuencias altas correspondientes a los diferentes tipos de carbono de los anillos aromáticos, donde se observó el mismo patrón de desplazamiento presente en los espectros de los compuestos **2** y **3** (C7–C5–C2–C6–C4). Por otra parte, la señal C1 se desplazó a frecuencias bajas con respecto a lo observado para el compuesto **3**, debido a un menor efecto de desprotección por el grupo halógeno el cual es ligeramente menos electronegativo que el grupo funcional OH, incluso el átomo de halógeno permite cierta donación de electrones.

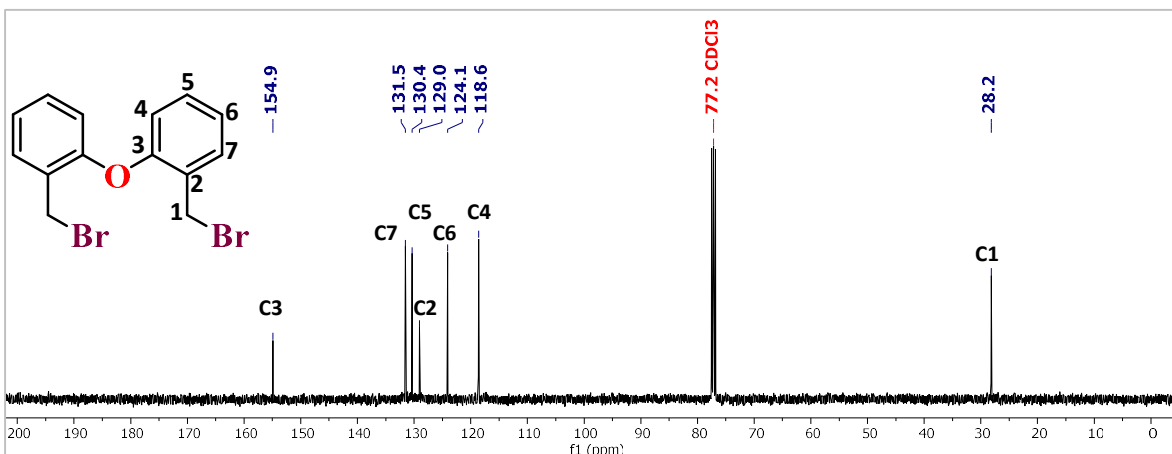


Figura 14: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **4** (100 MHz, CDCl_3).

5.1.5 Resonancia magnética nuclear de $\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Bzim})_2$ (**5**)

La asignación de las señales de los espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se realizó mediante experimentos bidimensionales (COSY, HMBC y HSQC).

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 15) del compuesto **5** se presentaron ocho señales con un desplazamiento químico superior a 5.50 ppm. Se observó que las señales correspondientes a los anillos aromáticos derivados del precursor no sufrieron de cambios sustanciales en sus desplazamientos químicos. Sin embargo, las señales correspondientes a H7 y H5 se vieron solapadas; pese a esta superposición, el patrón observado (H7–H5–H6–H4) en los compuestos anteriores se conservó, lo que facilitó la asignación de las señales restantes. Por otra parte, la señal de mayor desplazamiento químico en 8.21 ppm corresponde a H8 del heterociclo benzimidazólico y las dos señales dobles de dobles pertenecientes a los protones H11 y H12 se traslaparon en 7.16 ppm.

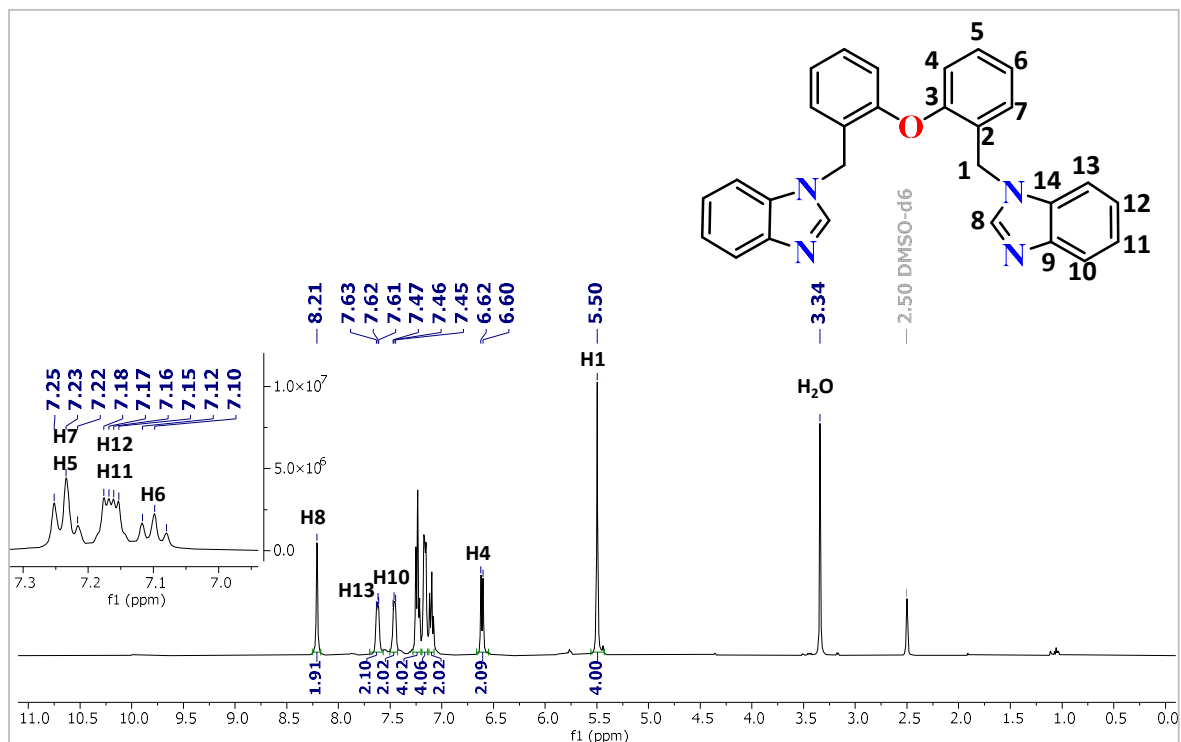


Figura 15: Espectro de RMN de ^1H del compuesto **5** (400 MHz, DMSO-d_6).

El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **5** (Figura 16) exhibió catorce señales, de las cuales, trece se registraron en frecuencias altas superiores a 110.6 ppm características de los carbonos aromáticos. El carbono C1 (43.2 ppm) mostró un cambio significativo de desplazamiento hacia frecuencias más altas con respecto al compuesto precursor **4**, dado que ahora su enlace con el grupo heterocíclico induce un mayor efecto de desprotección. Los carbonos C2-C7 mantuvieron desplazamientos químicos similares a los observados en los compuestos anteriores, aunque se observaron desplazamientos muy cercanos entre las señales C5 y C7.

Por otra parte, las señales con mayor desplazamiento correspondientes al heterociclo benzimidazólico fueron para C8 (144.4 ppm) y C9 (143.4 ppm), donde C8 se encuentra enlazado a dos nitrógenos por un enlace tipo σ y un enlace tipo π por lo que experimenta un efecto de desprotección, mientras que C9 presenta un efecto de desprotección causado por el enlace con el N con hibridación sp^2 .

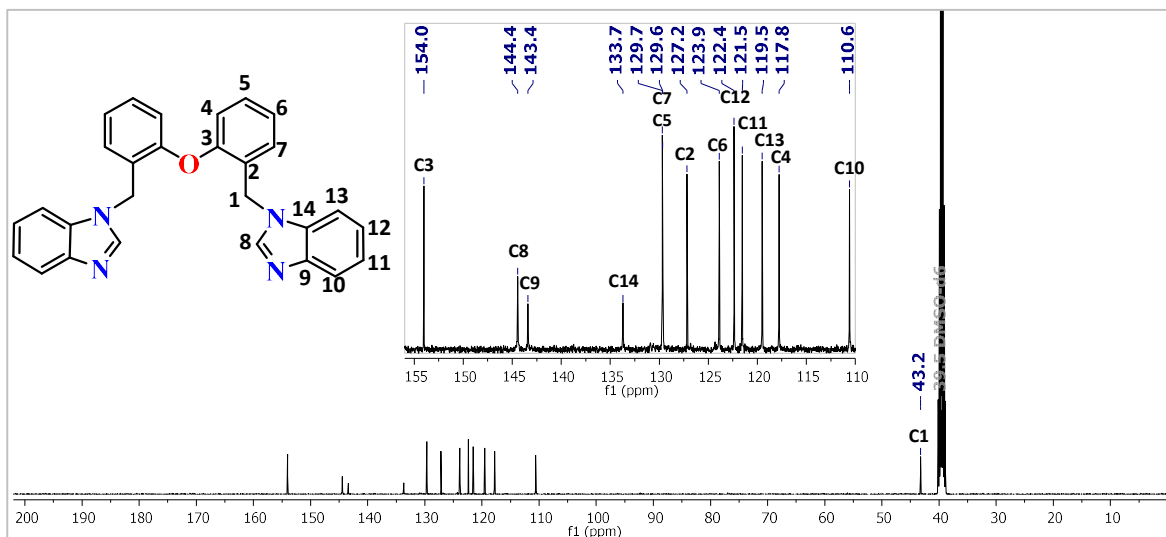


Figura 16: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **5** (100 MHz, DMSO- d_6).

El experimento 2D COSY del compuesto **5** (Figura 17) permitió relacionar las señales triples en 7.23 y 7.12 ppm con la señal doble en 6.61 ppm, por lo que fueron asignadas a los protones aromáticos pertenecientes al precursor (marcadas en color amarillo). Las señales múltiples en 7.62 y 7.46 ppm mostraron una relación con la señal doble de dobles en 7.16 ppm, siendo estas correspondientes al anillo de benceno del grupo benzimidazólico marcadas en color verde.

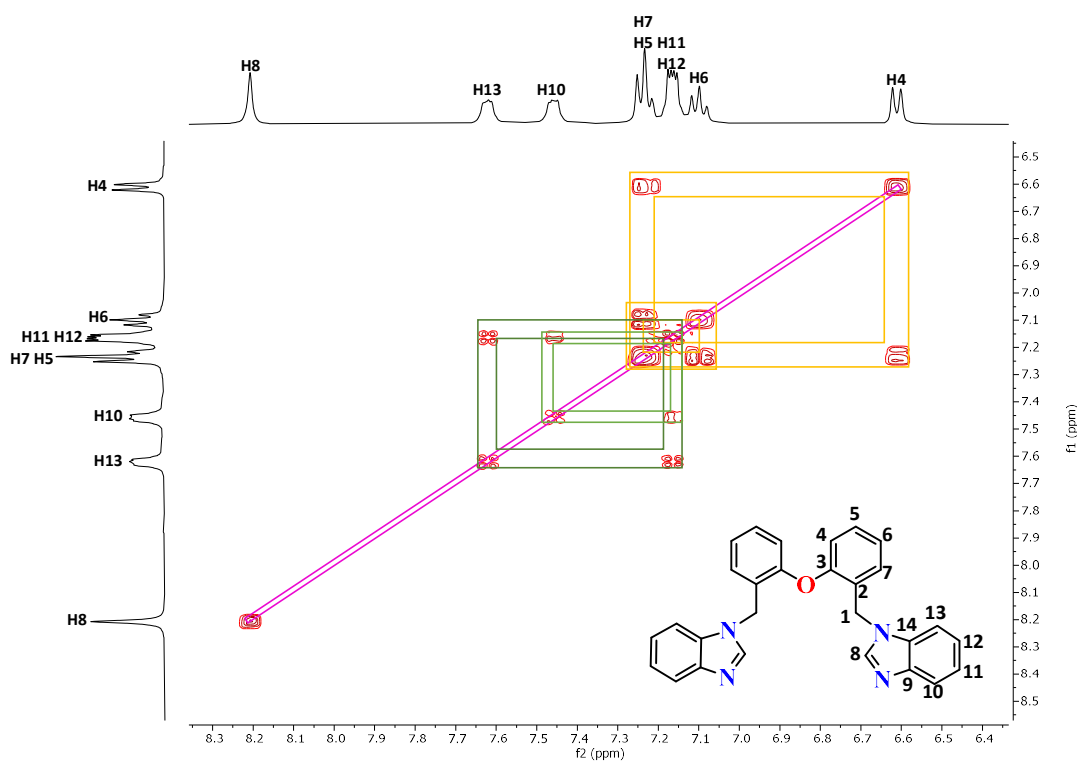


Figura 17: Espectro de RMN COSY del compuesto **5** en DMSO-*d*₆.

Mediante el experimento bidimensional HSQC (Figura 18) se realizó la correlación de las señales obtenidas en los experimentos unidimensionales de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **5**. Se partió identificando a los carbonos *ipso* (que no tienen correlación con el espectro de protón) presentes en la molécula (marcados con rectángulos de color azul marino) asignando solamente al carbono C3 ya que al estar enlazado al heteroátomo O presentó el desplazamiento más alto de los carbonos aromáticos en 154.0 ppm. Posteriormente, se asignaron las señales de los carbonos C8 (144.4 ppm) y C1 (43.2 ppm) relacionadas a las señales simples de protón en 8.21 y 5.50 ppm, respectivamente.

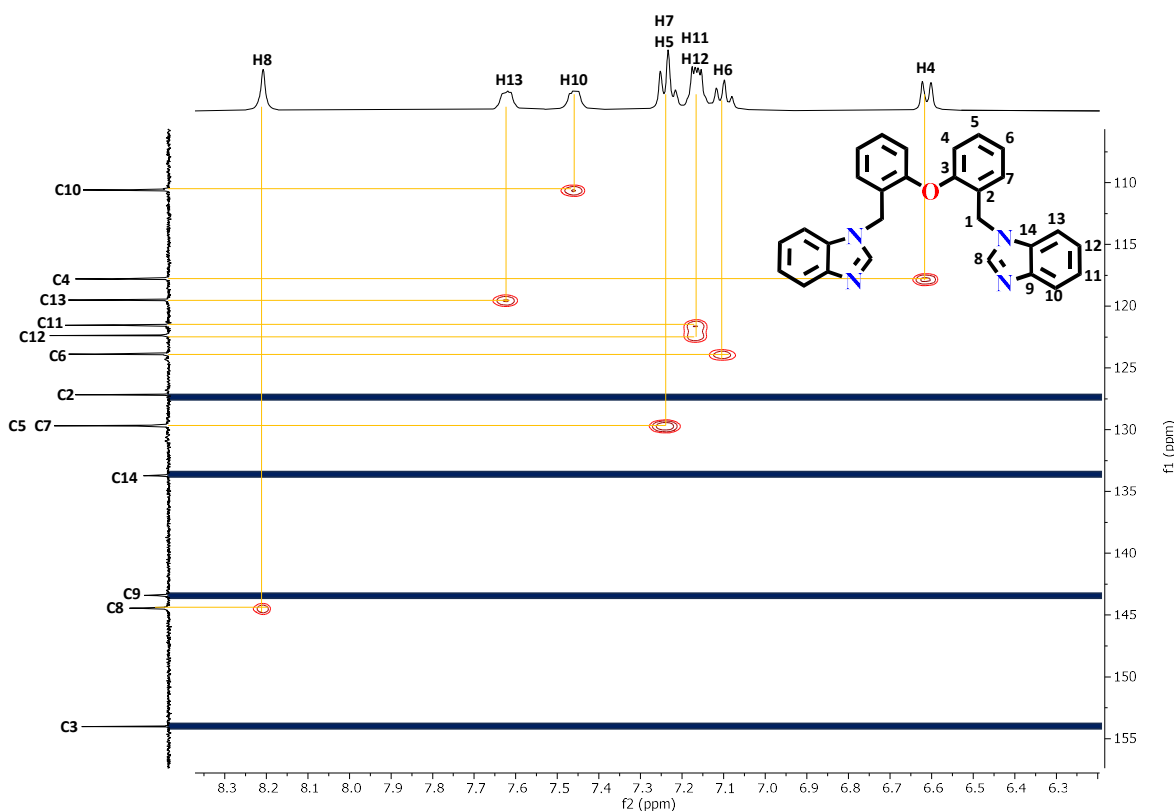


Figura 18: Espectro de RMN HSQC del compuesto **5** en DMSO-*d*₆.

Una vez asignadas las señales atribuidas a C1, C3 y C8 y conociendo la relación de protones aromáticos, se asignaron las señales restantes por medio del experimento bidimensional HMBC (Figura 19), donde correlacionando las interacciones de H1, H8 y C3 se identificó a las señales en RMN de ¹H correspondientes a los anillos aromáticos del precursor (amarillo) y del heterociclo benzimidazólico (verde). Debido a que H1 interacciona con cuatro señales en ¹³C se identificó su interacción con C3 y con los dos carbonos *ipso* C2 (127.2 ppm) y C14 (133.7 ppm) las cuales fueron confirmadas por su interacción con las señales dobles en 6.61 y 7.61 ppm, respectivamente. La señal doble en 6.61 ppm mostró interacción en el espectro COSY con una señal triple en 7.12, así como, con los carbonos *ipso* C2 y C3 por lo que fue asignada como H4. Por correlación de protones se asignaron las señales restantes de carbono de los anillos aromáticos del precursor.

Por otra parte, el último carbono *ipso* a asignar no mostró interacción con C1 por lo que este fue asignado como C9 (143.4 ppm). Los carbonos *ipso* del heterociclo permitieron

con base a sus correlaciones identificar a los carbonos C10 (110.6 ppm) y C13 (119.5 ppm) mismas señales que permitieron la correlación de las señales traslapadas de H11 y H12 (7.16 ppm).

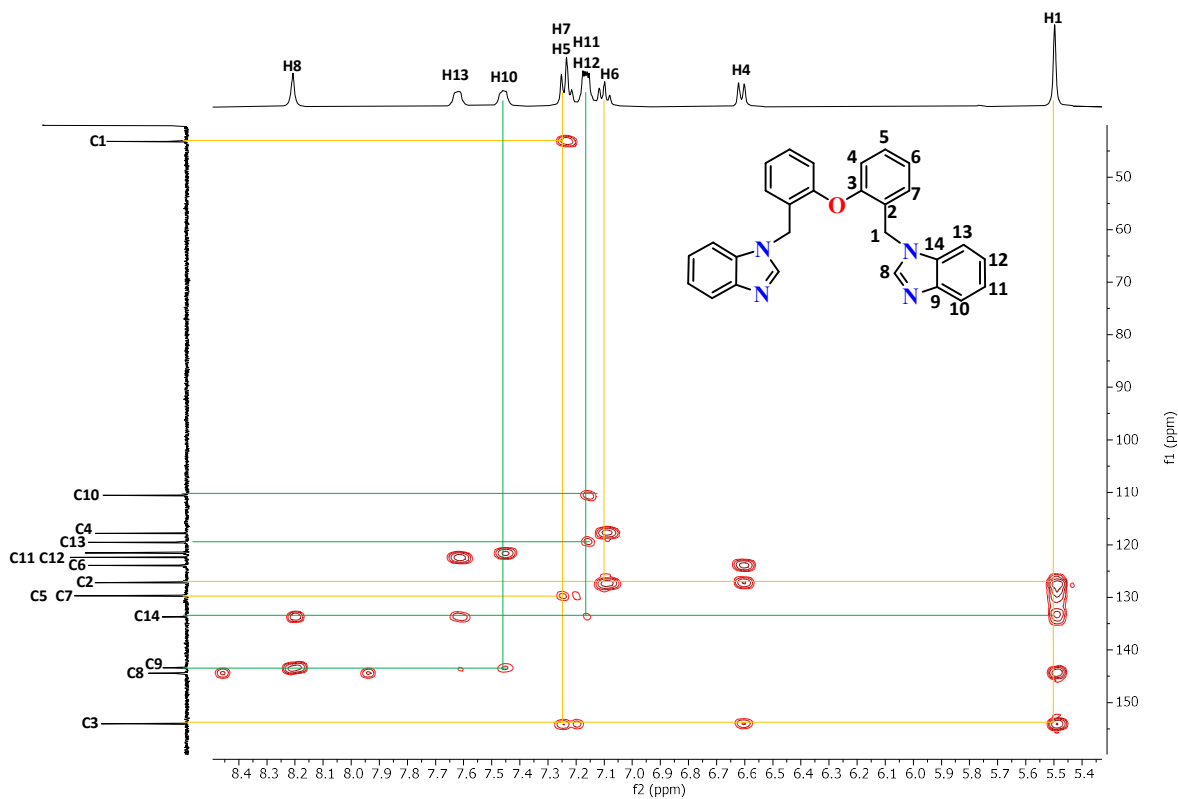


Figura 19: Espectro de RMN HMBC del compuesto **5** en DMSO-*d*₆.

En las tablas 1 y 2 se resumen los valores de desplazamiento químico y de las constantes de acoplamiento observadas para los compuestos **2** a **5** en los espectros de RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

Tabla 1. Desplazamientos químicos de RMN ^1H (ppm) y constantes de acoplamiento $J^1\text{H}-^1\text{H}$ (Hz) de los compuestos **2-4** (en CDCl_3) y **5** (en $\text{DMSO}-d_6$) (na: no aplica)

Señal/ Compuesto	H1	H4 $J^1\text{H}-^1\text{H}$	H5 $J^1\text{H}-^1\text{H}$	H6 $J^1\text{H}-^1\text{H}$	H7 $J^1\text{H}-^1\text{H}$	H8	H10 $J^1\text{H}-^1\text{H}$	H11 $J^1\text{H}-^1\text{H}$	H12 $J^1\text{H}-^1\text{H}$	H13 $J^1\text{H}-^1\text{H}$
2	10.49(s)	6.95(d) 8.32	7.58(dd) 7.69	7.29(dd) 7.80	7.99(d) 7.69	na				
3	4.69(s)	6.83(d) 8.06	7.26(dd) 7.69	7.10(dd) 7.44 0.69	7.39(d) 7.19 1.22					
4	4.66(s)	6.86(d) 9.20	7.28 (dd) 8.00	7.13 (dd) 7.60	7.50 (d) 7.60					
5	5.50(s)	6.61(d) 8.06	7.23(dd) 7.21	7.12(dd) 7.33	7.23(dd) 7.21	8.21(s)	7.46(d) 4.82	7.16(dd) 6.12 2.18	7.16(dd) 6.12 2.18	7.61(d) 4.85

Tabla 2. Desplazamientos de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) de los compuestos **2-4** (en CDCl_3) y **5** (en $\text{DMSO}-d_6$).

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
2	188.7	127.4	159.0	119.2	129.4	124.7	136.1							
3	61.7	131.5	154.9	118.0	129.5	123.9	130.2							
4	28.2	129.0	154.9	118.6	130.4	124.1	131.5							
5	43.2	127.2	154.0	117.8	129.6	123.9	129.9	144.4	143.4	110.6	122.4	121.5	119.5	133.7

5.2 Difracción de rayos X de monocristal

Se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X de monocristal mediante la evaporación lenta de una solución concentrada del compuesto **5** en acetona.

Empleando los datos obtenidos por difracción de rayos X de monocristal del compuesto $\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Bzim})_2$ se obtuvieron las coordenadas cristalográficas almacenadas

en un archivo tipo CIF (Crystallographic Information File), el cual almacena la siguiente información esencial de la estructura cristalina:

- *Los átomos presentes en la unidad simétrica.*
- *Las coordenadas precisas de cada átomo.*
- *Las operaciones de simetría necesarias para replicar la molécula en toda la celda unitaria y red cristalina.*

El archivo CIF suministra la información al software Mercury para reconstruir la disposición tridimensional de la molécula en el cristal (Figura 20). Los datos obtenidos permitieron determinar las distancias y los ángulos de enlace de los átomos del compuesto **5** en su entorno químico. Concretamente, se determinaron los ángulos y distancias entre los átomos de nitrógeno con los átomos de carbonos sp^3 (C1 y C8) y los carbonos sp^2 (C15, C16, C17, C18, C19 y C20). La determinación precisa de los ángulos y distancias de enlace en torno a los átomos de nitrógeno de la unidad imidazol es de particular interés, ya que estos parámetros geométricos constituyen indicadores directos de la estabilidad y reactividad del compuesto **5** para la formación de carbenos N–heterocíclico.

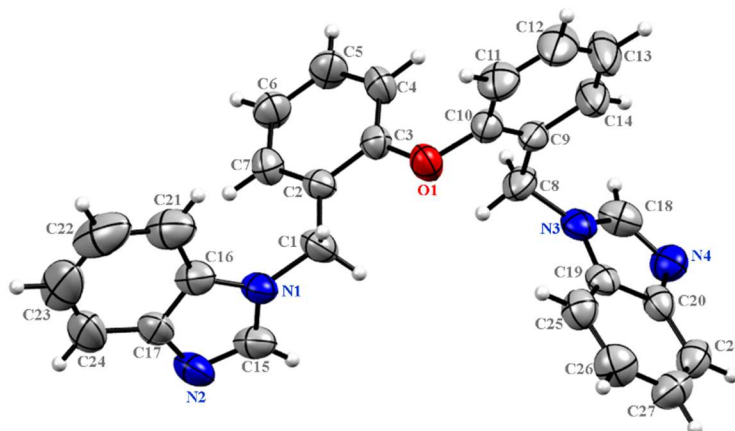


Figura 20: Estructura molecular de $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$. ORTEP al 50%.

5.2.1 *Ángulos de enlace C–N*

Los átomos de nitrógeno N1 y N3 se encuentran enlazados a un carbono sp^3 y dos carbonos sp^2 ; analizando los ángulos formados en N1 entre el carbono sp^3 y los carbonos sp^2

tenemos que, entre C1–N1–C16 se forma un ángulo de 128.29 ° y entre C1–N1–C15 un ángulo de 125.07°. Mientras que el ángulo formado entre N1 y los dos carbonos sp^2 (C16–N1–C15) es de 106.40°.

De igual manera se obtuvieron los ángulos de los nitrógenos N2 y N4 los cuales presentan un enlace simple y uno doble con carbonos sp^2 ; el ángulo formado entre C15–N2–C17 es de 103.53 ° (Figura 21). A continuación, se muestra una comparación entre los ángulos selectos en la Tabla 3.

Tabla 3: Ángulos de enlace seleccionados alrededor de los átomos de N.

Número	Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ángulo (°)
1	C20	N4	C18	103.9(4)
2	C18	N3	C8	128.5(4)
3	C18	N3	C19	105.9(4)
4	C8	N3	C19	125.6(4)
5	C16	N1	C1	128.3(4)
6	C16	N1	C15	106.4(4)
7	C15	N1	C1	125.1(4)
8	C15	N2	C17	103.5(4)

Los valores obtenidos de los ángulos seleccionados de las unidades imidazol presentaron muy ligeras variaciones, estas diferencias se deben a las interacciones no covalentes que los átomos presentan con otras moléculas en el entorno cristalino, modificando así levemente su estructura. Por otra parte, comparando los ángulos obtenidos para los átomos de nitrógeno N1 y N3 y comparándolos con los esperados según la literatura.⁴⁷ Estos no coinciden con los 109.5 ° esperados en una hibridación sp^3 , esto se debe a que su geometría local no es piramidal sino triangular debido a la presencia de electrones π en el anillo de benzimidazol, los cuales al generar una deslocalización cambian las propiedades estructurales de los nitrógenos. Esta diferencia estructural sugiere que el par de electrones libre que presentan ambos nitrógenos no es estereoquímicamente activo.

⁴⁷ Lamoureux, G., & Ogilvie, J. F. (2022). A Critical History of Hybrid Atomic Orbitals and Hybridization. *www.jchemrev.com*. <https://doi.org/10.22034/jcr.2022.330720.1144>

Los nitrógenos N2 y N4 presentaron valores cercanos a 104°; esto difiere en gran medida a los 120° ideales para los átomos con hibridación sp^2 . Este ángulo es el resultado de una combinación entre la repulsión electrónica entre el par libre de electrones del nitrógeno con los electrones π del anillo imidazol, además de la tensión anular inherente del anillo de cinco miembros.

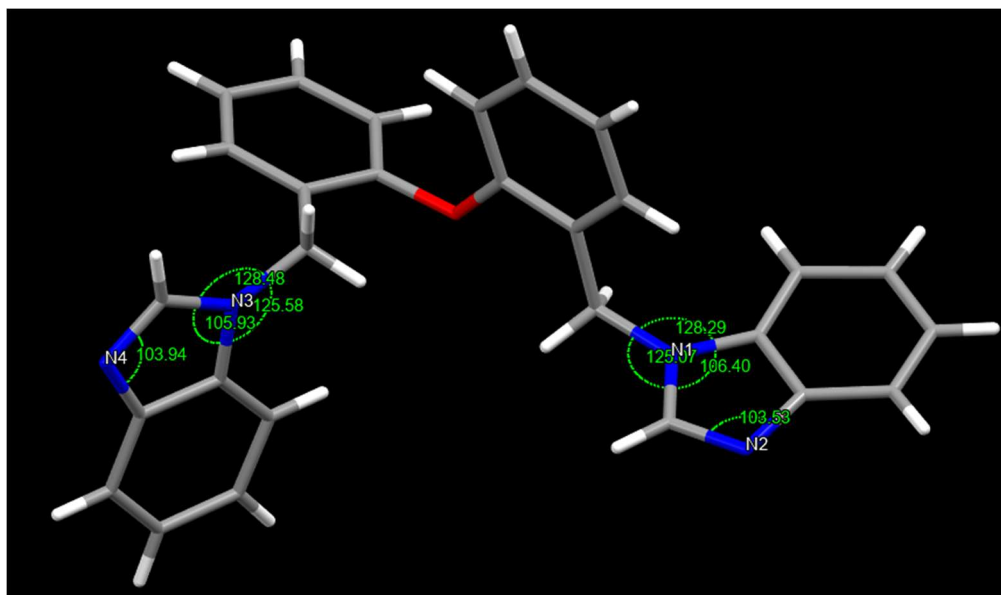


Figura 21: Ángulos de los enlaces con los átomos de N del compuesto 5.

5.2.2 Distancias de enlace C–N

De igual forma se determinaron las distancias de enlace de los átomos anteriormente seleccionados para su comparación y discusión con respecto a la suma de sus radios covalentes según los valores experimentales reportados (Tabla 4).⁴⁸

⁴⁸ Cordero, B., Gómez, V., Platero-Prats, A. E., Revés, M., Echeverría, J., Cremades, E., Barragán, F., & Alvarez, S. (2008). Covalent radii revisited. *Dalton Transactions (Cambridge, England: 2003)*, 21, 2832–2838. <https://doi.org/10.1039/b801115j>

Tabla 4: Distancias de enlace seleccionadas (Å) de C–N para su comparación con la suma de radios covalentes.

Número	Átomo 1	Átomo 2	Distancia (Å)	$\Sigma r_{cov}(N, C)$ (Å)
1	C1	N1	1.458(5)	1.47
2	C15	N1	1.345(8)	1.44
3	C16	N1	1.375(5)	1.44
4	C15	N2	1.314(6)	1.44
5	C17	N2	1.378(7)	1.44
6	C8	N3	1.463(5)	1.47
7	C18	N3	1.365(6)	1.44
8	C19	N3	1.377(6)	1.44
9	C18	N4	1.307(6)	1.44
10	C20	N4	1.388(7)	1.44

Las distancias de enlace C–N fueron menores a la suma de los radios covalentes, siendo el enlace con mayor longitud de 1.463 Å y el enlace más corto de 1.307 Å, lo que supone una diferencia de 0.007 Å y 0.133 Å, respectivamente. Las distancias más cercanas al valor de la Σr_{cov} fueron los enlaces N1–C1 y N3–C8, los cuales corresponden al enlace entre los carbonos metálicos del precursor con los nitrógenos sp^3 (Figura 22). Por otra parte, se puede inferir que una de las razones principales por las cuales las distancias de enlace correspondientes al anillo de cinco miembros del benzimidazol son más cortas al esperado respecto a la suma de radios covalentes, es debido a la presencia de electrones π , los cuales al deslocalizarse generan un efecto de acortamiento en las distancias de enlace.⁴⁹

⁴⁹ Wiczorkiewicz, P. A., Krygowski, T. M., & Szatyłowicz, H. (2024). Substituent effects and electron delocalization in five-membered N-heterocycles. *Physical Chemistry Chemical Physics: PCCP*, 26(28), 19398–19410. <https://doi.org/10.1039/d4cp01709a>

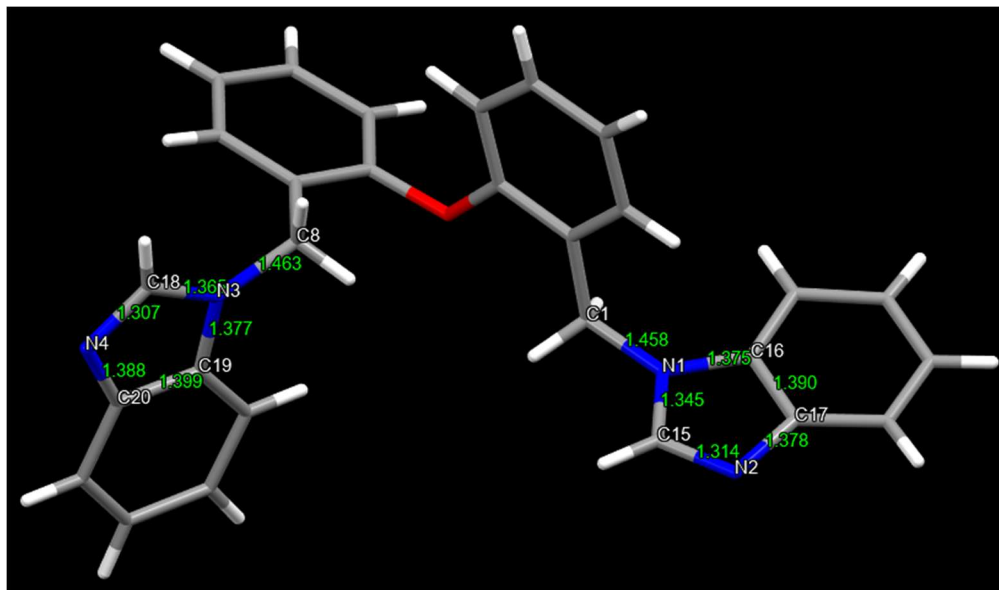


Figura 22: Distancias de enlace C–N en el compuesto **5**.

Por otra parte, se pudo observar un arreglo dimérico centrosimétrico (Figura 23), unido por interacciones intermoleculares débiles del tipo C \cdots C (π), C \cdots H y N \cdots H. Resultando en un motivo organizador clave dirigiendo el empaquetamiento cristalino hacia un arreglo estable y periódico.

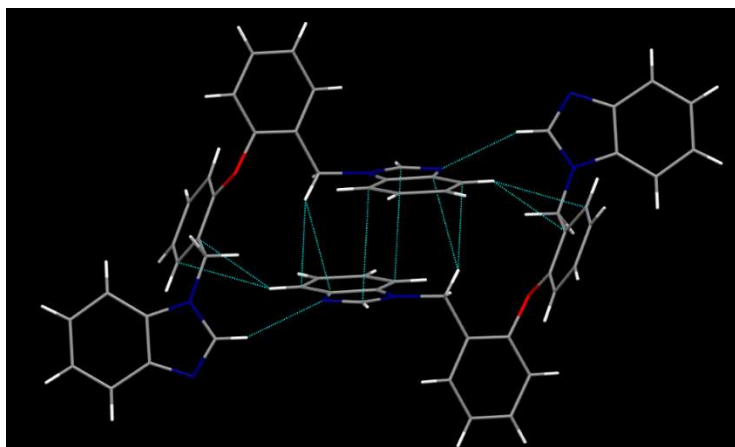
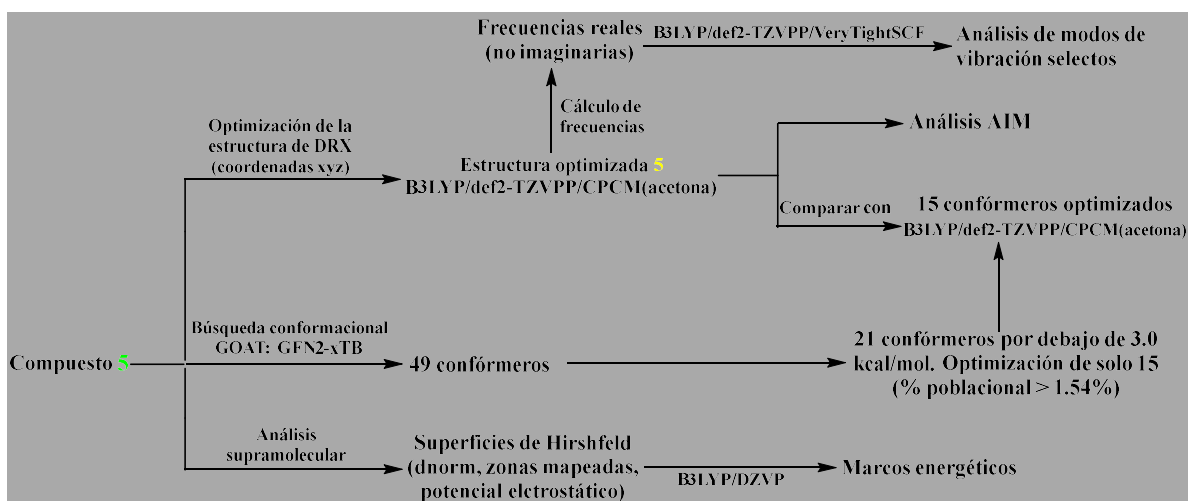


Figura 23: Arreglo dimérico centrosimétrico por interacciones C \cdots C (π), C \cdots H y N \cdots H.

5.3 Optimización y análisis conformacional

A manera de resumen, en el esquema 10 se indican los experimentos computacionales realizados para el compuesto **5**. Estos se describen a detalle más adelante y se presentan y analizan los resultados obtenidos.



Esquema 10: Cálculos realizados en el estudio computacional del compuesto **5**.

De inicio se efectuó una etapa de exploración conformacional mediante el algoritmo GOAT, empleando el método semiempírico GFN2-xTB⁵⁰ debido a su eficiencia computacional para el muestreo de los diferentes conformémeros presentes en la PES del compuesto **5**. Así, se destaca que en esta primera etapa se utilizaron las coordenadas atómicas xyz del compuesto **5** obtenidas directamente del experimento de DRX de monocristal. De esta forma, se hallaron un total de 49 conformémeros de los cuales 21 de ellos se encontraron que estaban por debajo de una diferencia energética de 3.0 kcal/mol con respecto a la del conformémero asociado al mínimo global; en la Figura 24 se muestra este conformémero de mínima energía con la estructura obtenida experimentalmente mediante DRX de monocristal,

⁵⁰ Bannwarth, C., Ehlert, S., & Grimme, S. (2019). GFN2-xTB—An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 15(3), 1652-1671. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01176>.

en donde existe una diferencia notable debido a la naturaleza semiempírica del método GFN2-xTB.

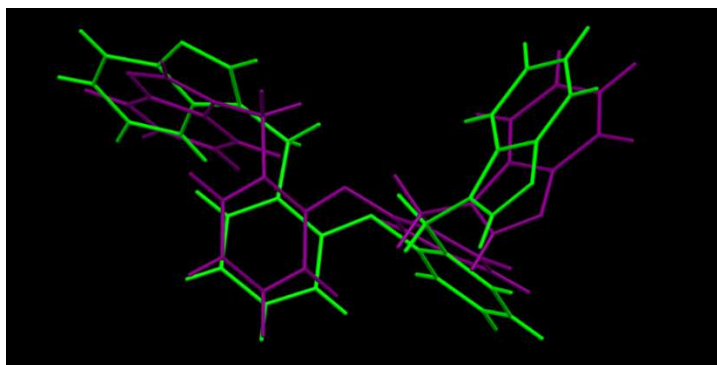


Figura 24: Comparación de la estructura molecular experimental (verde) con el mínimo global calculado por GFN2-xTB GOAT (morada).

Posteriormente, se realizó una segunda optimización solamente a 15 de los 21 conformeros arriba mencionados; esta elección fue tomada con base en su porcentaje poblacional estimado a partir de las energías obtenidas por el método GFN2-xTB; este porcentaje poblacional acumulado de dichos 15 conformeros fue del 92.92%, lo que indica que los 33 conformeros de mayor energía restantes solamente contribuyen con un 7.08 %. La optimización se realizó con el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de bases de valencia triple-zeta con funciones de polarización (def2-TZVPP) y considerando la influencia del disolvente de cristalización (acetona), mediante el modelo de solvatación CPCM. Este cálculo permitió obtener geometrías y energías relativas con mayor precisión, siendo esto crucial para una descripción confiable de las propiedades moleculares y sus diferencias energéticas.⁵¹

Las energías y estructuras optimizadas [B3LYP/def2-TZVPP/CPCM(acetona)] de los conformeros generados por el algoritmo GOAT fueron comparadas con la estructura optimizada de DRX. Esta última fue calculada a partir de las coordenadas obtenidas del cristal, utilizando el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de bases def2-TZVPP y el

⁵¹ Neese, F. (2022). Software update: The ORCA program system—Version 5.0. *Wiley Interdisciplinary Reviews Computational Molecular Science*, 12(5). <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>

modelo de solvatación CPCM para acetona, misma que fue comparada con la estructura molecular obtenida experimentalmente (Figura 25). El valor de la desviación cuadrática media (RMSD) entre ambas estructuras es de 0.9262 Å, lo que indica que no es una superposición ideal, aunque, de forma global, sí presentan una gran similitud y la diferencia radica en la flexibilidad conformacional como fue encontrado por el enfoque GOAT descrito.

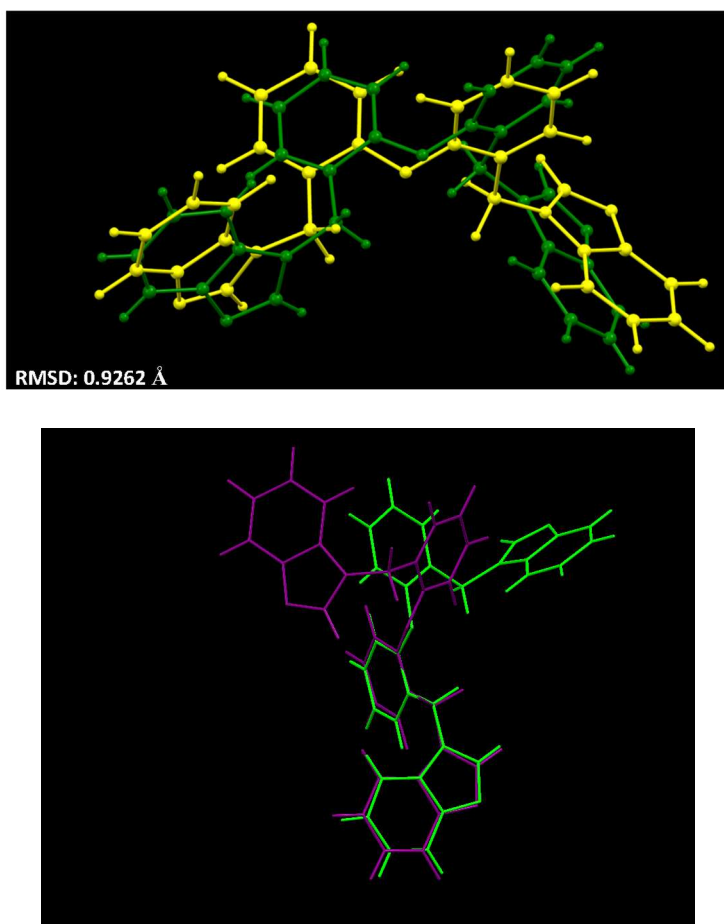


Figura 25: Comparación de la estructura molecular experimental (verde) con la estructura molecular optimizada (amarilla) del compuesto **5** y entre la estructura molecular experimental con el conformero más estable (morado).

Por otra parte, se realizó una comparación entre los quince conformeros calculados y seleccionados, con respecto a la estructura DRX optimizada y sus diferencias energéticas fueron graficadas (Figura 26, superior). En primer lugar, el conformero más estable calculado muestra una diferencia estructural notable con la estructura optimizada a partir de la estructura experimental de DRX, con un valor de la desviación cuadrática media (RMSD) de

1.3353 Å (Figura 26, parte central e inferior, lado izquierdo). El segundo confórmero más estable también se comparó con la optimizada proveniente de DRX, y muestra una RMSD = 2.1553 Å, lo que indica una diferencia aún más grande (Figura 26, parte central e inferior, lado derecho). Se observó también que los confórmeros cuyos sustituyentes benzimidazólicos se encuentran orientados en direcciones opuestas muestran las menores diferencias energéticas. Por el contrario, cuando estos sustituyentes se aproximaban la diferencia energética aumentaba. Este comportamiento viene dado a la flexibilidad de los grupos metilénicos los cuales permiten a los anillos benzimidazólicos adoptar dichas distribuciones espaciales.

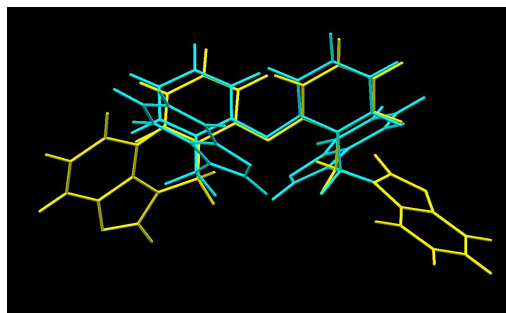
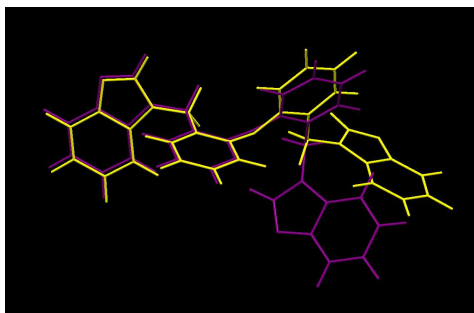
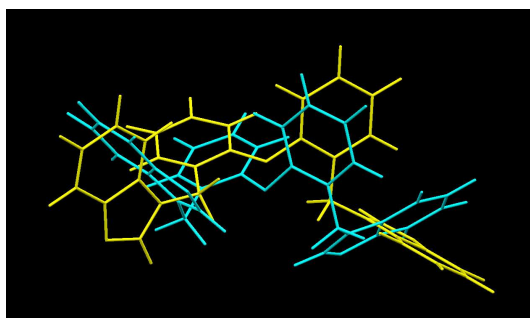
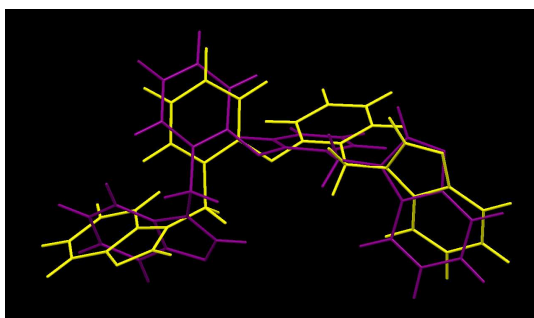
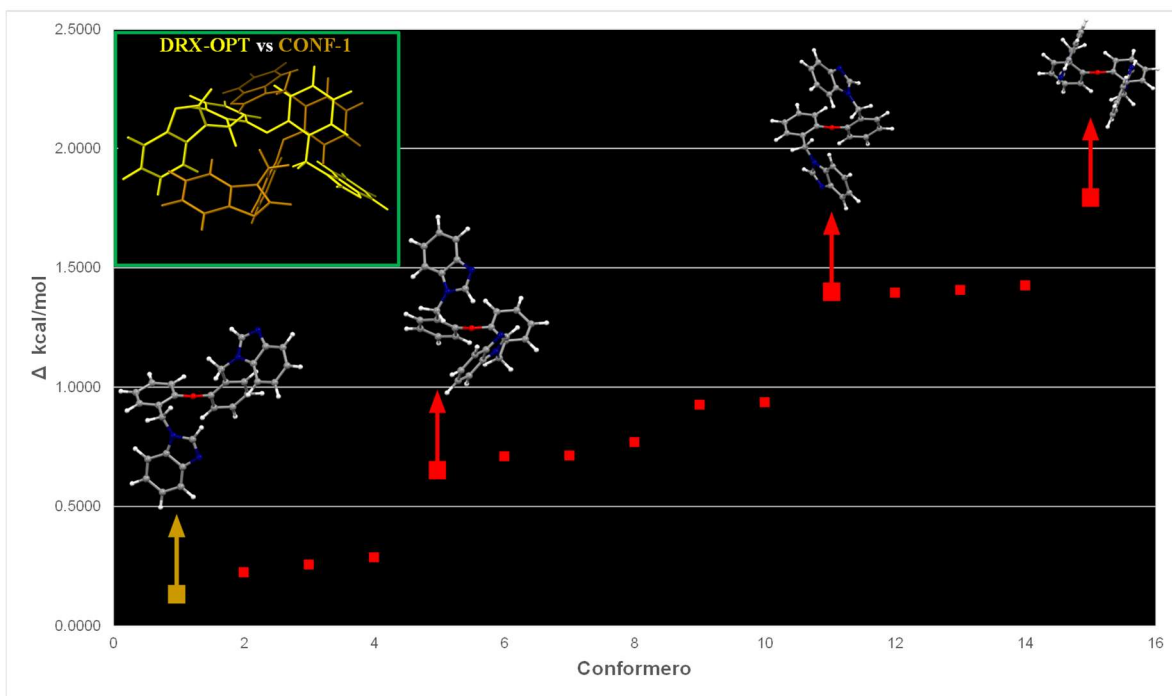
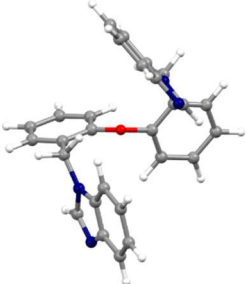
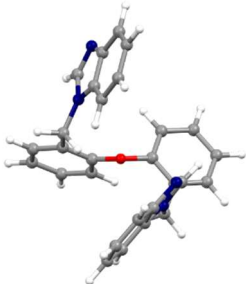
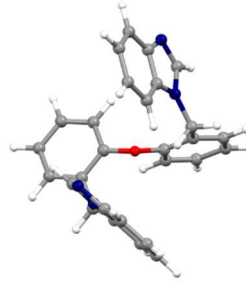
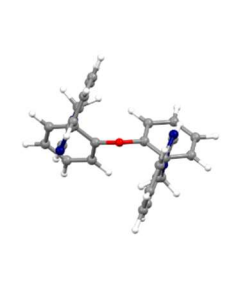
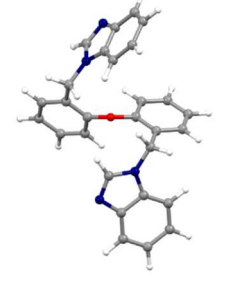
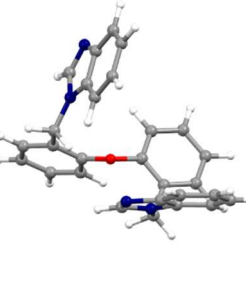
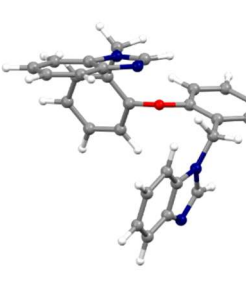
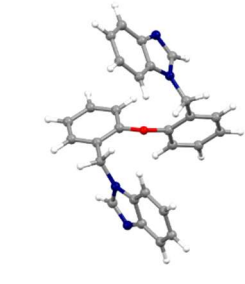
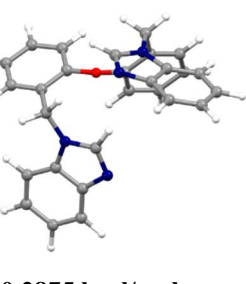
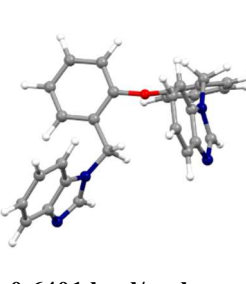
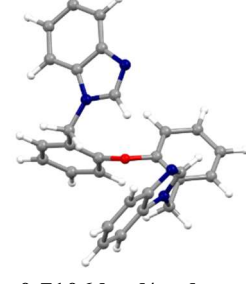
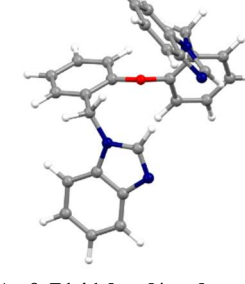
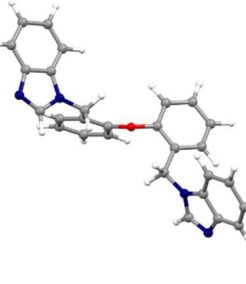
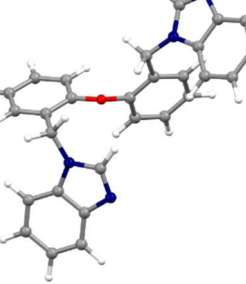
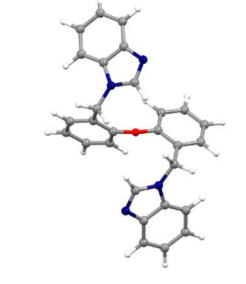
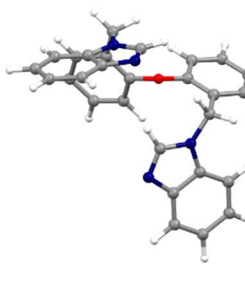


Figura 26: Parte superior: Diferencias energética entre la estructura de DRX optimizada y las de los conformeros. Parte central: Sobreposición de las estructuras de DRX optimizada y la del conformero más estable y segundo más estable. Parte inferior: Sobreposición de las estructuras de DRX optimizada y la del conformero más estable y segundo más estable ajustada. Códigos de colores de estructuras: optimizada (amarilla), conformero más estable (morada) y segundo más estable (cian).

Las estructuras de los diferentes conformeros y sus respectivas diferencias energéticas con respecto a la estructura de DRX optimizada se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Estructura optimizada de DRX y de los quince conformeros del compuesto 5.

<p>CONF-12:</p>  <p>$\Delta=1.3957$ kcal/mol</p>	<p>CONF-13:</p>  <p>$\Delta=1.4079$ kcal/mol</p>	<p>CONF-14:</p>  <p>$\Delta=1.4267$ kcal/mol</p>	<p>CONF-15:</p>  <p>$\Delta=1.8019$ kcal/mol</p>
<p>CONF-8:</p>  <p>$\Delta=0.7696$ kcal/mol</p>	<p>CONF-9:</p>  <p>$\Delta=0.9265$ kcal/mol</p>	<p>CONF-10:</p>  <p>$\Delta=0.9366$ kcal/mol</p>	<p>CONF-11:</p>  <p>$\Delta=1.3876$ kcal/mol</p>
<p>CONF-4:</p>  <p>$\Delta=0.2875$ kcal/mol</p>	<p>CONF-5:</p>  <p>$\Delta=0.6401$ kcal/mol</p>	<p>CONF-6:</p>  <p>$\Delta=0.7106$ kcal/mol</p>	<p>CONF-7:</p>  <p>$\Delta=0.7141$ kcal/mol</p>
<p>DRX-OPT</p>  <p>$\Delta=0.0000$ kcal/mol</p>	<p>CONF-1:</p>  <p>$\Delta=0.1228$ kcal/mol</p>	<p>CONF-2:</p>  <p>$\Delta=0.2243$ kcal/mol</p>	<p>CONF-3:</p>  <p>$\Delta=0.2574$ kcal/mol</p>

Para tener una mejor comprensión acerca de la naturaleza de los enlaces químicos en el compuesto **5**, se llevaron a cabo métodos computacionales sobre las bases de la teoría de los átomos en las moléculas (AIM, por sus siglas en inglés).⁵² Se utilizaron las coordenadas obtenidas por estudios de DRX y, con apoyo del software Orca 6.0.1⁵³, se procedió a la optimización de la estructura.⁵⁴ Los cálculos AIM se realizaron con el software Multiwfn.⁵⁵ A continuación se describen los resultados.

En la Tabla 5 se presentan valores teóricos selectos de las distancias de enlace en la molécula $\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Bzim})_2$, los cuales correlacionan adecuadamente con los obtenidos por estudios de DRX.

Por otra parte, para fines del análisis, es importante mencionar que se han descrito cuatro tipos de puntos críticos:⁵²

1. (3, -3) que indican la presencia de atractores nucleares.
2. (3, -1) que se encuentran en la trayectoria de una unión química o punto crítico de enlace.
3. (3, +1) que indican puntos críticos de anillo.
4. (3, +3) que se refieren a puntos críticos de jaula.

La presencia de un punto crítico (3,-1) a lo largo de la trayectoria entre dos átomos indica la presencia de densidad electrónica y, por lo tanto, de unión química. La fuerza de esta unión química está reflejada en la densidad de carga presente en el punto crítico $\rho(r)$; el incremento en el valor de $\rho(r)$ indicará que existe una mayor interacción entre dos átomos o bien un mayor orden de enlace. Se ha descrito que, para que un enlace covalente exista, es necesaria la existencia de un punto crítico (3, -1), y que el valor de la energía electrónica

⁵² Bader, R. F. W. (1990). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford University Press.

⁵³ Neese, F. (2011). The ORCA program system. *Wiley Interdisciplinary Reviews Computational Molecular Science*, 2(1), 73-78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>

⁵⁴ Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648-5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>

⁵⁵ Lu, T., & Chen, F. (2011). Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, 33(5), 580-592. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>

local (H_e) sea negativo, independientemente del signo observado en el laplaciano de densidad electrónica [$\nabla^2(\rho)$].^{56,57}

En la Figura 27 se muestran los puntos críticos de enlace y anillo junto con las trayectorias de enlaces no covalentes. Para caracterizar las interacciones covalentes y no covalentes,⁵⁸ se registraron datos de densidad electrónica, laplaciano de densidad electrónica, densidad de energía cinética, densidad de energía potencial y densidad de energía total calculados en los puntos críticos de enlace. En la tabla 6 se muestran los parámetros para los enlaces O—C10, N1—C15, N2=C15, $Nsp^2 \cdots H-Csp^3$, $Nsp^3 \cdots Csp^2$, $Csp^2 \cdots Csp^2$, $Csp^2 \cdots H-Csp^3$, $Nsp^2 \cdots H-Csp^2-N_2$ de la estructura calculada. Los tres primeros puntos críticos tienen densidades de energía totales negativas, lo que indica enlaces covalentes. La naturaleza de los enlaces no covalentes merece una discusión más detallada, ya que todos tienen una densidad de energía total positiva, que está relacionada con las interacciones de capa cerrada. De acuerdo a la diferente situación de enlace la densidad electrónica [$\rho(r)$] disminuye de la siguiente manera: $N_2=C15 > N1-C15 > O-C10 > Nsp^2 \cdots H-Csp^2-N_2 > Csp^2 \cdots H-Csp^3 > Csp^2 \cdots Csp^2 > Nsp^3 \cdots Csp^2 > Nsp^2 \cdots H-Csp^3$.

⁵⁶ Cremer, D., & Kraka, E. (1984). Chemical Bonds without Bonding Electron Density — Does the Difference Electron-Density Analysis Suffice for a Description of the Chemical Bond? *Angewandte Chemie International Edition*, 23(8), 627-628. <https://doi.org/10.1002/anie.198406271>

⁵⁷ Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., & Yang, W. (2010). Revealing noncovalent interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 132(18), 6498-6506. <https://doi.org/10.1021/ja100936w>

⁵⁸ The Quantum Theory of Atoms in Molecules. (2007). *Wiley eBooks*. <https://doi.org/10.1002/9783527610709>

Tabla 6. Parámetros estructurales y electrónicos relevantes para el compuesto **5**. Distancias de enlace en Å. Densidad electrónica (ρ), densidad electrónica laplaciana ($\nabla^2\rho$), densidad de energía cinética (G), densidad de energía potencial (V) y densidad de energía total (H) calculadas en los puntos críticos de enlace; todos los valores se expresan en unidades atómicas (*Los códigos de colores en la tabla indican el punto crítico mostrado en la figura*).

	Distancias de enlace calculadas por DRX	Distancias de enlace optimizadas	ρ	$\nabla^2\rho$	G	V	H
O—C10	1.401(5)	1.3883	0.2729	-0.5657	0.2620	-0.6653	-0.4034
N1—C15	1.345(8)	1.3665	0.3222	-0.9885	0.2333	-0.7137	-0.4804
N2=C15	1.314(6)	1.3100	0.3778	-1.3223	0.2644	-0.8594	-0.5950
\uparrow Nsp ² ...H—Csp ³	3.005	3.0053	0.0040	0.0128	0.0025	-0.0018	0.0007
\circ Nsp ³ ...Csp ²	3.524(7)	3.5242	0.0040	0.0146	0.0028	-0.0019	0.0009
Δ Csp ² ...Csp ²	3.503(7)	3.5032	0.0043	0.0126	0.0025	-0.0019	0.0006
\square Csp ² ...H—Csp ³	2.918	2.9182	0.0055	0.0183	0.0037	-0.0028	0.0009
\star Nsp ² ...H—Csp ² —N ₂	2.610	2.6101	0.0081	0.0269	0.0055	-0.0042	0.0013

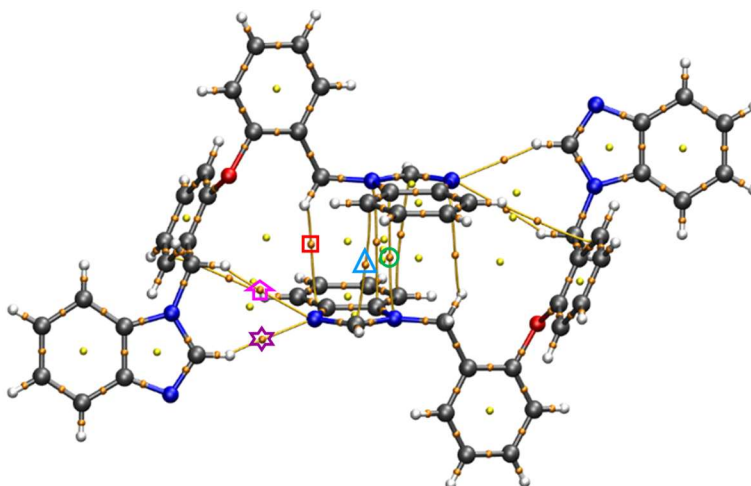


Figura 27. Puntos críticos de enlace y de anillo encontrados en el compuesto **5** y en un arreglo dimérico centrosimétrico.

También se calculó la función de localización electrónica (ELF) a partir de la densidad electrónica obtenida al nivel de la teoría mencionada, utilizando el software Multiwfn. La isosuperficie resultante graficada con un valor de 0.800 u.a. se muestra en la Figura 28. El gráfico reveló la presencia de los pares solitarios de los dos tipos de átomo de nitrógeno (sp^3 y sp^2) y del átomo de oxígeno. Además, se utilizó un enfoque que busca la

población y el volumen del dominio de localización electrónica alto (HELP y HELV)⁵⁹ en cuencas atómicas o basines seleccionadas (usualmente, se usa el término basín o, en plural, basines; estos se usarán a lo largo de esta tesis). De los resultados obtenidos, los datos HELP indican que el par de electrones del átomo de Nsp^3 se encuentra en resonancia y por tanto solo está localizada la mitad de su densidad (≈ 1 electrón). También se observó que el átomo de Nsp^2 mostró una mayor capacidad de donación ya que su valor excede el valor de dos esperado, esto se debe a densidad electrónica que recibe de forma inductiva, lo que también explica su capacidad para formar diversas interacciones. Por último, la disposición de los dos pares de electrones del átomo de oxígeno se encuentra ligeramente disminuida con valores cercanos a 1.7 de 2 (Tabla 7).

Tabla 7. Datos relevantes de ELF, ELF alto (HELP) y población electrónica y volumen del basín para el compuesto **5**. Volumen del basín ELF alto (HELV) en \AA^3 .

	Basín monosináptico	ELF	Población electrónica del basín	Volumen del basín (en \AA^3)	Población del dominio de localización de ELF alto (HELP)	Volumen del dominio de localización de ELF alto (HELV) (en \AA^3)
5	$V(Nsp^3)$	0.999998	0.8400	9.163	0.5595	0.69157
			0.7560	1.957	0.5013	0.55376
	$V(Nsp^2)$	0.999998	3.0425	286.118	2.3220	6.59834
	$V(O)$	0.999996	2.4029	6.955	1.7775	1.62958
			2.3091	8.528	1.7222	1.55030

⁵⁹ Rahm, M., & Christe, K. O. (2013). Quantifying the Nature of Lone Pair Domains. *ChemPhysChem*, 14(16), 3714-3725. <https://doi.org/10.1002/cphc.201300723>

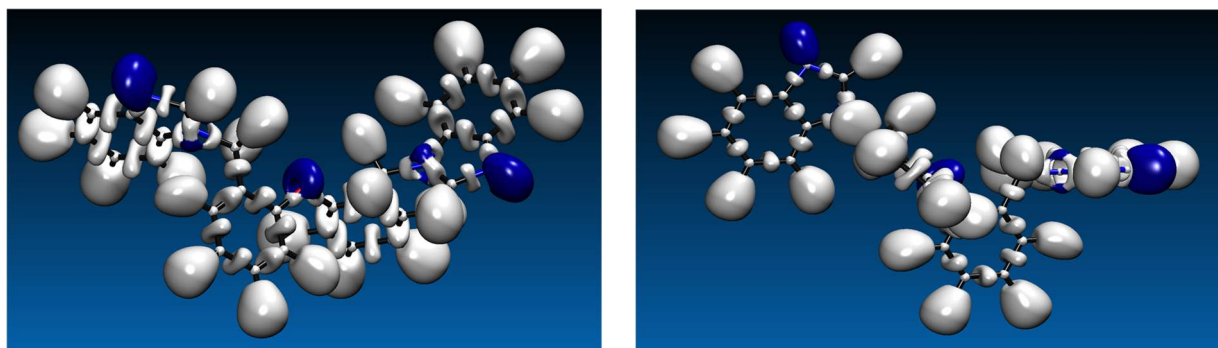


Figura 28. Función de localización de electrones (ELF) en dos perspectivas diferentes del compuesto **5**.

Por otra parte, utilizando el programa ORCA se realizó una optimización estructural de las coordenadas de los átomos obtenidas por DRX. El cálculo de frecuencias se realizó con diferentes metodologías:

- i) A partir de la estructura de DRX optimizada se realizó el cálculo de frecuencias utilizando B3LYP/def2-TZVPP/CPCM(acetona) en el cual se observaron frecuencias imaginarias.
- ii) La estructura de DRX optimizada empleada en la iteración anterior, fue optimizada previamente al cálculo de frecuencias utilizando B3LYP/def2-TZVPP, para su posterior cálculo de frecuencias bajo las mismas condiciones a la iteración anterior. Sin embargo, nuevamente el cálculo mostró frecuencias imaginarias.
- iii) A partir de los valores de la segunda optimización de la estructura de DRX, se realizó nuevamente una tercera optimización bajo las condiciones PBE0/def2-TZVPP y posteriormente el cálculo de frecuencias empleando PBE0/def2-TZVPP/CPCM(acetona). Pese al cambio de funcional se presentaron frecuencias imaginarias.
- iv) Los valores de la optimización de la estructura de DRX obtenidos en la iteración anterior fueron nuevamente optimizados bajo las mismas condiciones y se realizó el cálculo de frecuencias sin considerar el modelo de polarización, PBE0/def2-

TZVPP. Pese a la omisión del modelo de polarización se observaron frecuencias negativas.

- v) Finalmente, empleando los datos de la estructura de DRX optimizada utilizados en la primera iteración, fueron nuevamente optimizados bajo las condiciones B3LYP/def2-TZVPP para su posterior cálculo de frecuencias sin considerar un modelo de polarización.

5.4 Espectro infrarrojo del compuesto 5

La asignación de las bandas principales del espectro infrarrojo experimental, y su correlación con el espectro teórico corregido, permitió validar la presencia de los diferentes grupos funcionales clave del compuesto **5**. En la Figura 29 se contrasta el espectro infrarrojo experimental, con el obtenido a partir del cálculo de frecuencias (B3LYP/def2-TZVPP) de la estructura optimizada.

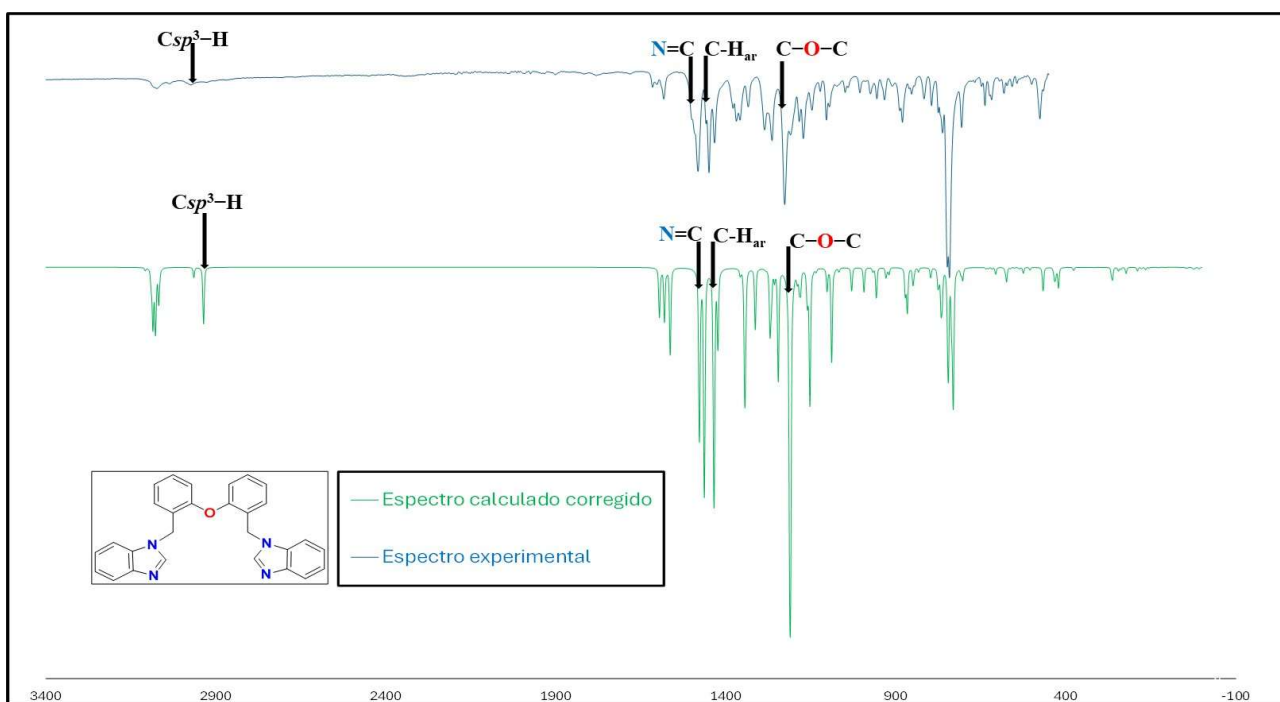


Figura 29: Comparación entre el espectro IR experimental (azul) y el espectro teórico calculado (B3LYP/def2-TZVPP) (verde).

- Se observaron bandas en la región cercana a 3000 cm^{-1} , asociadas a los estiramientos de los enlaces C–H. El espectro corregido presentó una mayor resolución permitiendo distinguir claramente dos bandas: una de menor intensidad asociada a los enlaces C–H aromáticos, y otra de mayor intensidad en el rango 2800 a 2950 cm^{-1} (Figura 30a), correspondiente a los estiramientos $Csp^3\text{--H}$ del grupo metilénico.
- Tanto en el espectro experimental como en el corregido, se identificó una banda intensa en el intervalo 1100 a 1250 cm^{-1} , asignada al estiramiento asimétrico del enlace éter diarílico C–O–C (figura 30b).
- Las múltiples bandas identificadas cercanas a 1500 cm^{-1} son características de los modos de deformación y combinaciones vibracionales de los anillos aromáticos (Figura 30c).
- En la región $1500\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$ se observó una banda correspondiente al estiramiento del enlace C=N de la unidad imidazol, así como las vibraciones de deformación angular de los enlaces $Csp^2\text{--H}$ presentes en los carbonos adyacentes a los nitrógenos heterocíclicos (figura 30d).

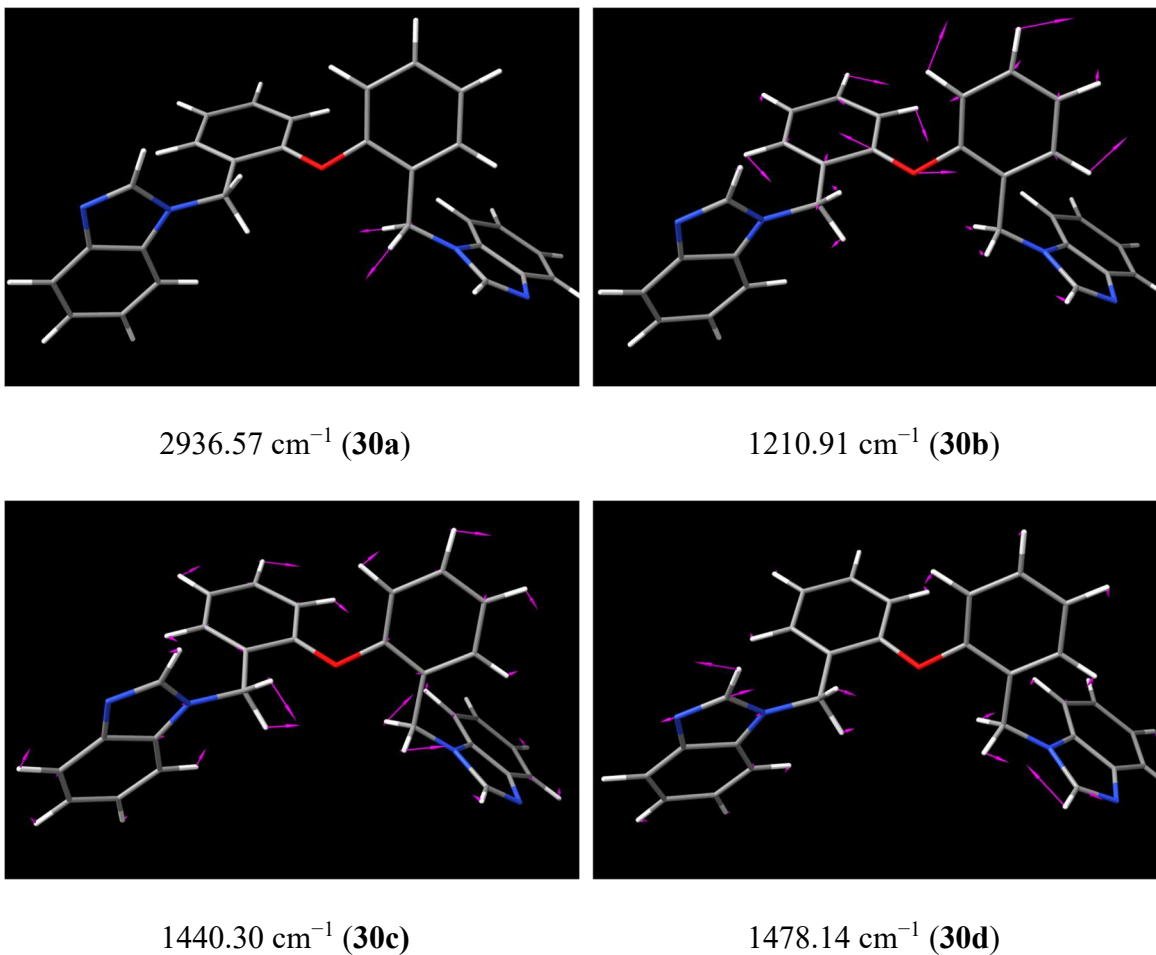


Figura 30: Modos normales del compuesto **5** optimizado y corregido (B3LYP/def2-TZVPP).

5.5 Análisis de las superficies de Hirshfeld

Con el archivo CIF contenido de los experimentos de difracción de rayos X de monocristal, proporciona los datos estructurales al programa CrystalExplorer para generar las superficies de Hirshfeld (SH) de una molécula que es seleccionada para analizar las interacciones que presenta con las moléculas vecinas utilizando el programa TONTO (por

sus siglas en ingles The Orbital-Numerical Tool for Orbitalists), con el funcional B3LYP y como base DGDZVP.⁶⁰

En las SH graficadas sobre la d_{norm} se pudieron observar zonas rojas en diferentes posiciones, estos puntos representan las interacciones intermoleculares a distancias menores a la suma de los radios de van der Waals (Figura 31). Estas interacciones fueron dadas principalmente por puentes de hidrógeno e interacciones tipo $C\cdots H/C\cdots H$ y en menor medida interacciones tipo $N\cdots H/H\cdots N$ (Figura 32).

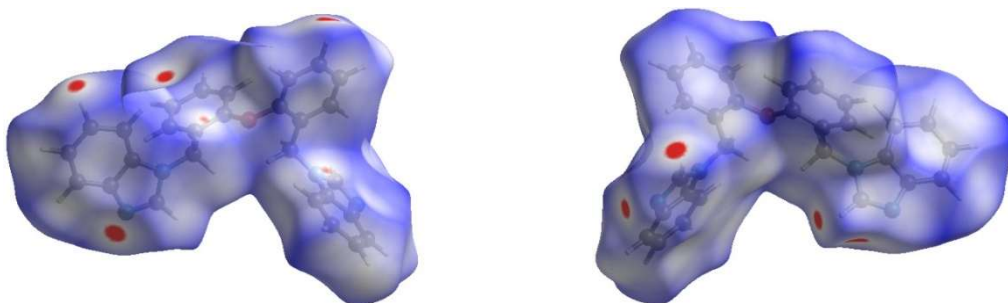


Figura 31: Superficies de Hirshfeld sobre la d_{norm} del compuesto $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$.

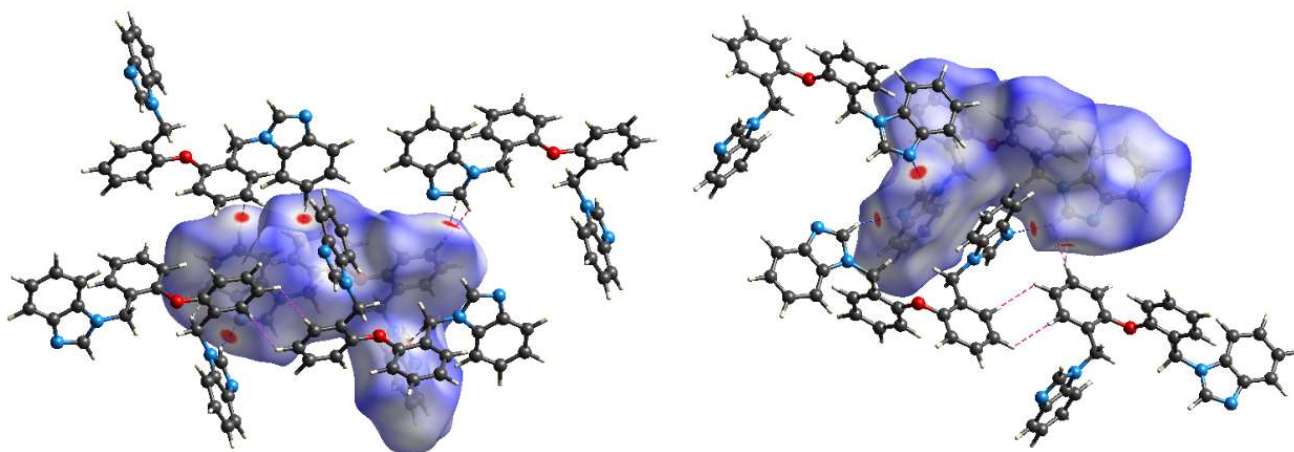


Figura 32: Superficies de Hirshfeld mostrando las interacciones intermoleculares.

La curvatura de la SH basada en el índice de forma, se ha utilizado principalmente como indicador para visualizar interacciones $\pi\cdots\pi$. El compuesto **5** mostró dos triángulos

⁶⁰ Jayatilaka, D., & Grimwood, D. J. (2003). Tonto: A Fortran Based Object-Oriented System for Quantum Chemistry and Crystallography. En *Lecture notes in computer science* (pp. 142-151). https://doi.org/10.1007/3-540-44864-0_15

adyacentes, uno rojo y uno azul (Figura 33) sobre los anillos benzimidazólicos, lo que confirma la presencia de estas interacciones, mismas que también fueron observadas a través del análisis con el programa Mercury (Figura 23).

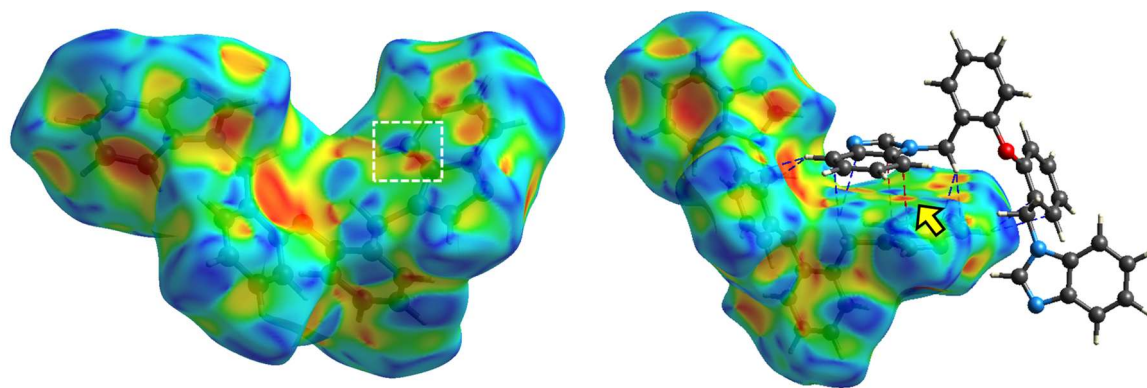


Figura 33. Superficie de Hirshfeld del compuesto **5** representada gráficamente sobre el índice de forma.

Además, se llevó a cabo la cuantificación de las interacciones intermoleculares. Para ello se obtiene el gráfico bidimensional de huellas dactilares, donde se representa la distribución de las distancias d_i y d_e . Estos gráficos muestran combinaciones específicas de d_i y d_e , permitiendo identificar ciertos tipos de interacciones y cuantificar su contribución a la estabilidad del cristal (Figura 34).

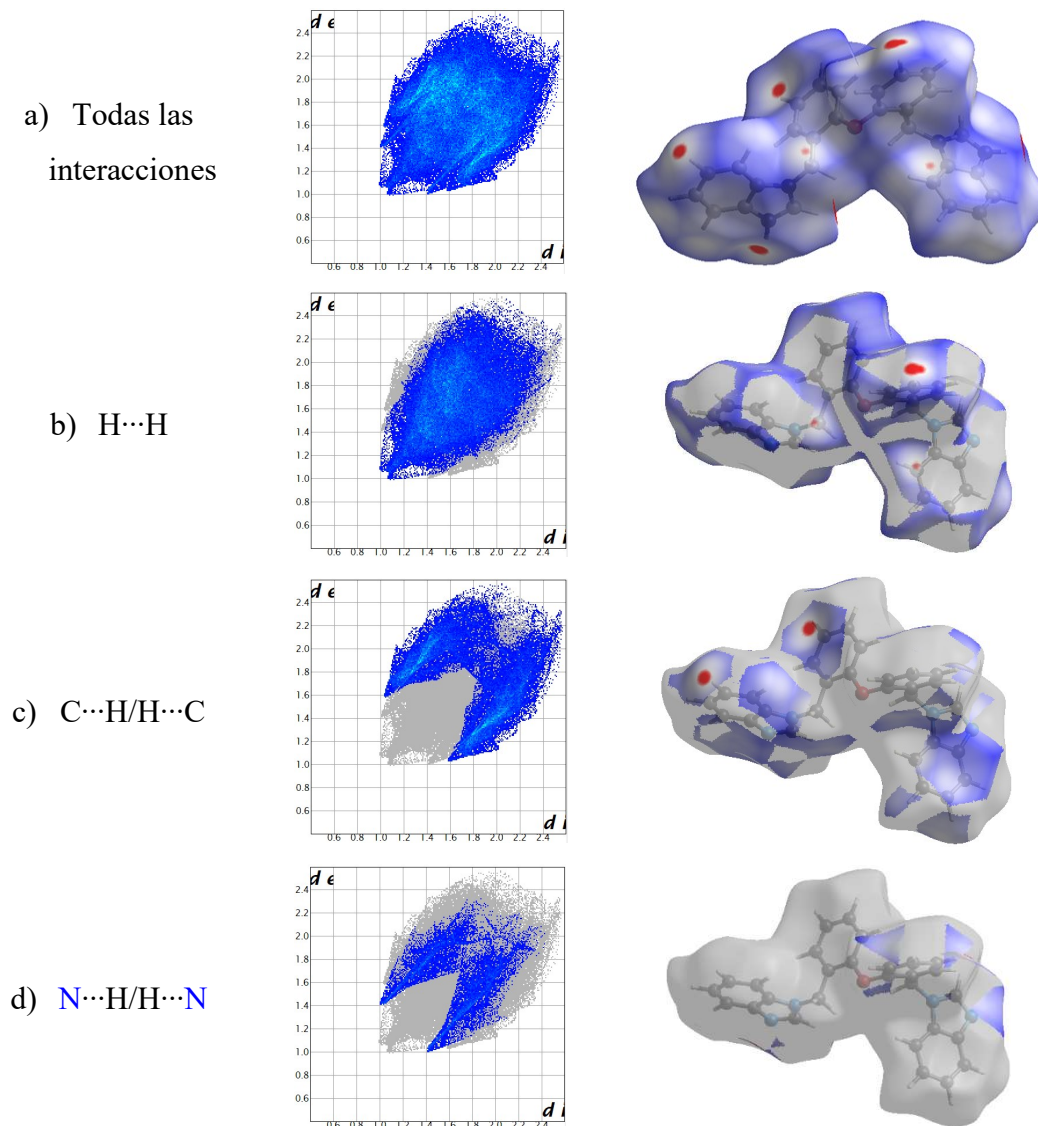


Figura 34: Gráficos de huellas dactilares para todas las interacciones (a) y para la de los tipos: H...H (b), C...H/C...H.(c) y N...H/H...N (d).

Con este análisis se determinó que la cohesión del cristal viene dada principalmente por 3 interacciones. La interacción con mayor contribución porcentual son del tipo H...H con un 51.3%, seguido de las interacciones tipo C...H/H...C con un 31.5% y finalmente las interacciones tipo N...H/ H...N con un 12.3%. Considerando todas las interacciones presentes en la molécula es posible graficar cada una de estas con su respectivo porcentaje de contribución (Figura 35).

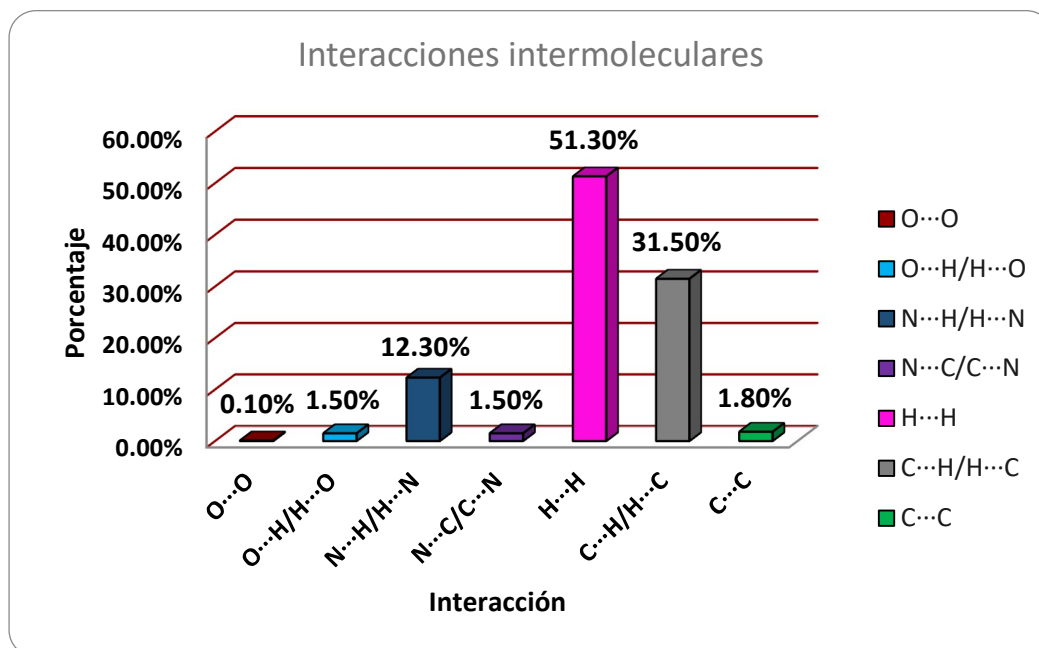


Figura 35: Gráfico de la contribución de interacciones intermoleculares en el compuesto $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$.

Otro dato de interés que nos proporcionó el estudio de SH es la cantidad de moléculas que interactúan con una molécula central, esto mediante el gráfico mapeado por zonas, el cual divide la molécula en secciones coloreadas, cada una asociada a una interacción. Para el caso del compuesto $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$ se observaron un total de 17 secciones de las cuales cuatro abarcan un 53% de la superficie total de la molécula (Figura 36).

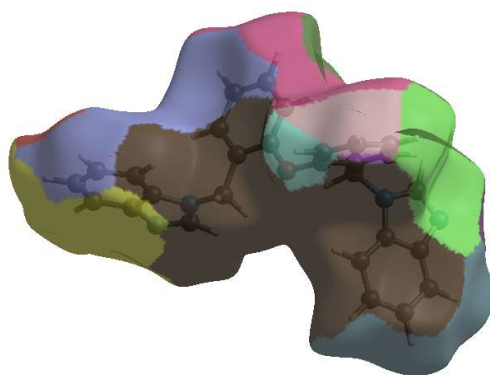


Figura 36: Gráfico de superficies de Hirshfeld mapeado por zonas del compuesto 5.

Para visualizar comparativamente las energías de interacción presentes en la estructura, se normalizaron los valores a una escala cilíndrica de 150 unidades con un corte de 2 kJ/mol, dentro de un conjunto de $2 \times 2 \times 2$ de celdas unitarias (Figura 37).

Los cálculos realizados de los marcos energéticos muestran un predominio de la energía de dispersión sobre las energías electrostáticas en el entorno cristalino. Esto sugiere una mayor contribución y correlación de las nubes de electrones en las interacciones intermoleculares que las interacciones dipolares inducidas o los efectos de distribución de carga.

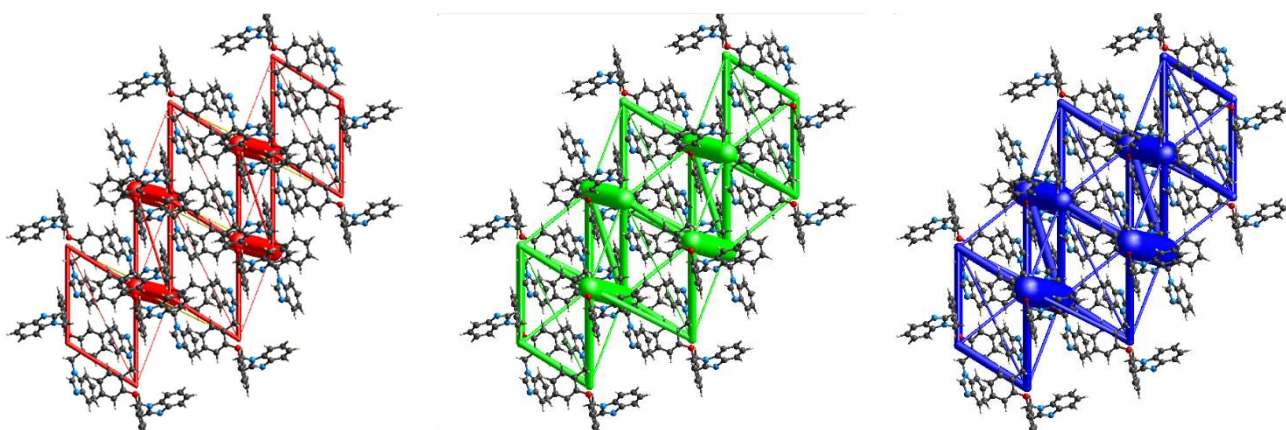


Figura 37: Componentes de los diagramas de marcos energéticos del compuesto **5**: E_{ele} (cilindros rojos), E_{dis} (cilindros verdes) y E_{tot} (cilindros azules).

Finalmente se realizó un mapeo del potencial electrostático (Figura 38). Las regiones azules representan valores positivos de potencial electrostático las cuales presentan comportamientos electrofílicos debido a su deficiencia de densidad electrónica, mientras que las zonas rojas se asocian a valores negativos de potencial electrostático, lo que corresponde a áreas que debido a su alta densidad electrónica son susceptibles a donar electrones. Por último, las zonas blancas representan valores de potencial electrostático neutros, lo que indica una distribución de densidad electrónica equilibrada, debido a que estas regiones no presentan deficiencia u exceso de electrones.

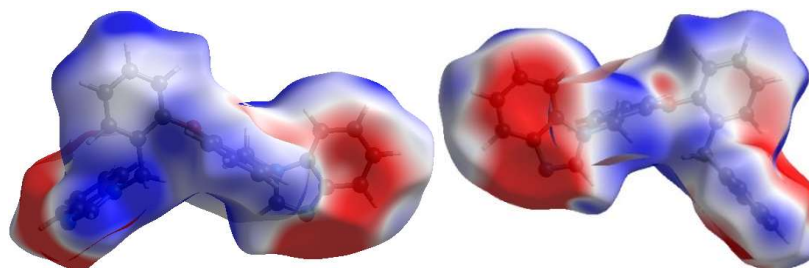


Figura 38: Mapa de potencial electrostático del compuesto **5** en un intervalo de isosuperficie de -0.0200 y 0.0400 .

Al analizar el mapeo resultante del potencial electrostático, es posible observar que las regiones con un mayor carácter nucleofílico (zonas rojas), se encuentran principalmente en los sustituyentes benzimidazólicos, concretamente en las caras de los anillos aromáticos, los cuales por la presencia de los enlaces tipo π presentan una riqueza de densidad electrónica, caso similar al átomo de nitrógeno sp^2 , debido a que este cuenta con un enlace tipo π volviéndolo altamente nucleofílico. Por último, una región que también tiene cierto carácter nucleofílico es el oxígeno, el cual cuenta con dos pares libres de electrones que le permiten actuar como nucleófilo.

Adicionalmente, generando fragmentos externos los cuales interactúan con la molécula central se puede determinar la energía del potencial electrostático en las regiones donde se encuentran las interacciones no covalentes (Figura 39). Las interacciones resultantes fueron del tipo $H\cdots H$ (línea rosa), $C\cdots H$ (línea gris) y $N\cdots H$ (línea azul) y las energías se marcaron de color azul para los valores positivos y rojas para los valores negativos.

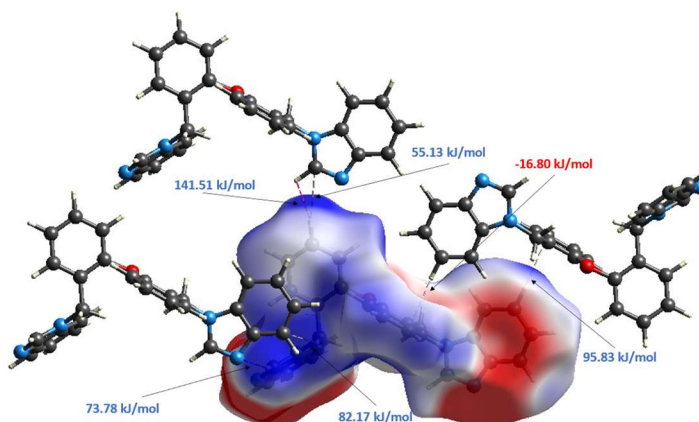


Figura 39: Mapa de potencial electrostático donde se muestran los valores de las interacciones no covalentes.

Conclusiones

6. Conclusiones

- Se logró sintetizar, purificar y caracterizar exitosamente el compuesto $O(C_6H_4CH_2Bzim)_2$ (**5**) siguiendo la metodología propuesta.
- El uso del precursor dibromado (**4**) ofreció ventajas significativas, como tiempos de reacción reducidos, condiciones energéticas suaves y la no formación de subproductos.
- La caracterización estructural de los compuestos **2–5** se confirmó mediante RMN de 1H y $^{13}C\{^1H\}$, y la estructura en estado sólido del compuesto **5** mediante difracción de rayos X de monocristal.
- Los cálculos teóricos reprodujeron consistentemente la estructura y los modos normales de vibración observables en el espectro infrarrojo.
- El análisis de densidad electrónica (ELF) mostró la alta capacidad donante del nitrógeno Nsp^2 .
- La optimización conformacional mostró una correlación entre la orientación espacial de los sustituyentes benzimidazólicos y la estabilidad relativa de los conformeros.
- El análisis de las superficies de Hirshfeld determinó que las interacciones $H\cdots H$ y $C\cdots H/H\cdots C$ son las principales responsables de la estabilidad del empaquetamiento cristalino, con un predominio de las fuerzas de dispersión sobre la energía de cohesión.

Los resultados estructurales sugieren que el compuesto **5** es un candidato prometedor para su uso como precursor de carbenos N -heterocíclicos.