



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**Síntesis de compuestos benzimidazol 1,2-disustituidos utilizando  
surfactantes como medio de reacción**

**T E S I S**

**Que para obtener el título de**

**QUÍMICA**

**Presenta**

**ELIA MÉNDEZ VARGAS**

**Asesor: DR. JOSÉ GUILLERMO PENIERES CARRILLO**

**Coasesor: DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, María Eugenia y Abundio, por darme la vida y llenar esa vida de amor incondicional. Esperando que se sientan tan orgullosos de mí como yo lo estoy de ustedes.

A mi mamá por toda una vida de amor y cuidados, por siempre darme más de lo que necesito y merezco; simplemente por ser la mejor.

A mi papá por siempre impulsarme a crecer, a ser mejor; por creer en mí y enseñarme con tu ejemplo que con trabajo y constancia, todo es posible.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser mi alma máter y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por ser mi casa estos años.

A mis asesores, los doctores Penieres y Fernando por contemplarme para trabajar con ellos y brindarme su tiempo y apoyo en la realización de esta tesis.

A Noelia y Paul por ofrecerme su amistad, ayuda y conocimientos.

A todos mis profesores y compañeros que a lo largo de mi vida académica contribuyeron para que pudiera alcanzar esta meta.

Se agradece a la DGAPA-UNAM por el apoyo brindado al proyecto PAPIIT  
IN218312 y por la beca recibida.

## DEDICATORIAS

A mi Esperanza, nada me gustaría más que estuvieras compartiendo esto conmigo.

A mis hermanas Mariana y Daniela, por ser lo que más amo, ojalá pueda ser de algún modo un ejemplo para ustedes.

A Luis por ser mi compañero de vida.

A las familias Méndez y Vargas por estar conmigo y con mi familia en los momentos importantes, en las buenas y en las malas.

A mis compañeros de laboratorio, sé que hay días que parece imposible pero: ¡Si se puede!

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio L-121 de la sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la asesoría de los Doctores José Guillermo Penieres Carrillo y Fernando Ortega Jiménez.

**ÍNDICE**

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	1
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. GENERALIDADES.....	6
2.1. Química Verde.....	6
2.1.1. Doce principios de la Química Verde.....	7
2.2. Surfactantes.....	9
2.2.1. Generalidades de surfactantes.....	9
2.2.2. Formación de micelas y Concentración Micelar Crítica.....	11
2.2.3 Dodecilsulfato de sodio y dodecibencensulfonato de sodio.....	16
3. BENZIMIDAZOLES.....	18
3.1. Propiedades físicas.....	19
3.2. Propiedades químicas.....	19
3.3. Punto de fusión y grado de disociación.....	20
3.4. Fuerza básica y estructura electrónica.....	22
3.5 Productos naturales con el núcleo benzimidazol.....	23
3.6. Acción farmacológica y usos.....	24
3.7 Síntesis de benzimidazoles.....	25

3.7.1. Usando o-fenilendiamina con ácidos carboxílicos.....	25
3.7.2. Usando o-fenilendiamina con anhídridos de ácido.....	26
3.8. Benzimidazoles 1,2-disustituidos .....	26
3.9. Síntesis de benzimidazoles 1,2-disustituidos.....	27
4. HIPÓTESIS.....	30
5. OBJETIVOS.....	31
6. PARTE EXPERIMENTAL .....	32
6.1. Material y equipo.....	32
6.2. Metodología experimental .....	33
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	40
8. CONCLUSIONES .....	59
9. REFERENCIAS.....	60
10. APÉNDICE.....	63



## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

°C: Grados centígrados

μM: Micromolar

ADN: Ácido desoxirribonucleico

CCF: Cromatografía en capa fina

CHAPS: 1-Propansulfonato de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]

CHAPSO: 2-Hidroxi-1-propansulfonato de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]

cm: Centímetro

DMSO: Sulfóxido de dimetilo

DMSO-*d*<sub>6</sub>: Sulfóxido de dimetilo hexadeuterado

g: Gramos

Hz: Hertz

IR: Infrarrojo

MHz: Megahertz

mL: Mililitros

mM: Milimolar

mmol: Milimol

N: Normal

*n*-Bu: *n*-Butilo

nm: Nanómetro

O-Me: Metoxilo

ppm: Partes por millón

RMN  $^{13}\text{C}$ : Resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN  $^1\text{H}$ : Resonancia magnética nuclear de hidrógeno 1

*t*-Bu: *ter*-Butilo

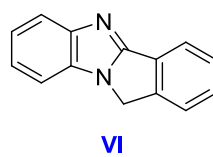
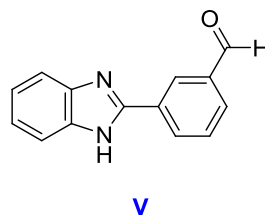
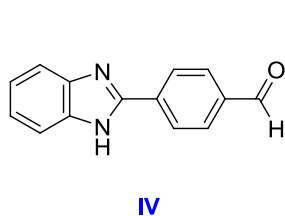
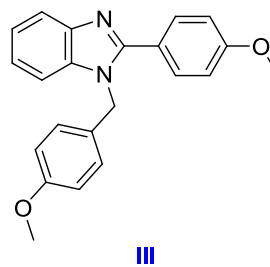
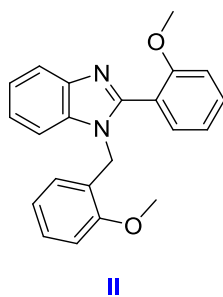
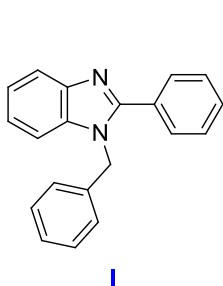
*t*-BuOK: *ter*-Butóxido de potasio

THF: Tetrahidrofurano

TMS: Tetrametilsilano

UV: Ultravioleta

ÍNDICE DE COMPUESTOS



## 1. INTRODUCCIÓN

La Química Verde es una filosofía de trabajo cuyo objetivo primordial es prevenir la contaminación, no remediarla, es decir, reducir al mínimo, o de ser posible eliminar por completo, la contaminación desde su inicio mediante el uso de procesos “limpios”, evitando al máximo el desperdicio o uso indiscriminado de materias primas no renovables, así como el empleo de materiales peligrosos o contaminantes en la elaboración de productos químicos que no atenten contra la salud o el ambiente.

Los planteamientos de la Química Verde se regulan por un protocolo que consta de 12 principios, uno de éstos, principio 5, señala la disminución o, si es posible, prescindir del uso de disolventes. Una alternativa que ha surgido para este punto, es el uso de disoluciones de detergentes en agua, de esta manera la detergencia permite la solubilidad de los compuestos orgánicos y al terminar la reacción la solución puede ser desechada.

Una de las muchas síntesis químicas que actualmente se están llevando a cabo bajo estas condiciones es la síntesis de benzimidazoles, compuestos heterocíclicos formados por la fusión de un anillo bencénico y un imidazol.

En este contexto, los compuestos heterocíclicos tienen una amplia gama de aplicaciones, como productos farmacéuticos, agroquímicos, abrillantadores, antioxidantes, inhibidores de corrosión, colorantes, pigmentos, entre otros.

Estos compuestos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, muchos de ellos tienen una importancia fundamental para los sistemas vivos. Una de las principales razones del extenso empleo de esta clase de compuestos es que es posible cambiar su funcionalidad al modificar sutilmente su estructura, estas modificaciones hacen posible la incorporación de grupos funcionales como sustituyentes o como parte del sistema anular mismo; por ejemplo, se pueden incorporar átomos de nitrógeno, como sustituyentes amino y como parte del anillo.

En este sentido, cuando los benzimidazoles tienen ciertos sustituyentes en determinadas posiciones, llegan a presentar diversas actividades biológicas tales como antihistamínica, antialérgica, antipirética; antiparasitaria, antihipertensiva, antiviral, antitumoral, entre otras.

Tomando en cuenta lo anterior, en este trabajo se llevó a cabo la síntesis de benzimidazoles 1,2-disustituídos mediante la reacción de *o*-fenilendiamina y una serie de arilaldehídos, utilizando surfactantes en solución acuosa como medio de reacción, con el fin de reducir al mínimo el gasto de energía, en donde la activación de las reacciones fue dada por agitación a temperatura ambiente.

## **2. GENERALIDADES**

### **2.1. Química Verde**

Desde 1990, cuando entró en vigor la Ley de la Prevención de la Contaminación, la OPPT (siglas en inglés de *Office of Pollution Prevention and Toxics*), dependiente de la EPA (siglas en inglés de *Environmental Protection Agency*) de los Estados Unidos de América, exploró la idea de desarrollar nuevos procesos y productos químicos, o mejorar los existentes para hacerlos menos peligrosos para la salud humana y el medio ambiente. Así, en 1991 la OPPT puso en marcha un programa de ayuda a la investigación llamado “Rutas Sintéticas, Alternativas para Prevenir la Contaminación”; este programa proporcionó subvenciones sin precedentes para proyectos de investigación que incluyen la prevención de la contaminación en el diseño y síntesis de productos químicos. En 1993, el programa se amplió para incluir otros temas, tales como disolventes químicos más seguros y más ecológicos, y pasó a denominarse **Química Verde**.

La Química Verde consiste en procesos y productos químicos diseñados para reducir o eliminar los impactos ambientales negativos, cuya aplicación resulta en reducción de residuos, productos más seguros o menos tóxicos y mejora de la eficiencia. Asimismo, fomenta la innovación y creación de productos que sean ambiental y económicamente sostenibles. Desde entonces este programa ha generado numerosas colaboraciones con el mundo académico, la industria y organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, para promover el uso de la Química Verde,<sup>1</sup> demostrando su eficacia para la prevención de la contaminación.

### **2.1.1. Doce principios de la Química Verde**

La Química Verde se rige por 12 principios<sup>2</sup> que proporcionan una guía para la aplicación de la misma.

- 1. Prevención:** Es preferible prevenir la formación de residuos que tratar de limpiarlos después de haber sido creados.
- 2. Economía atómica:** Los métodos de síntesis deben ser diseñados de tal manera que se incorporen al máximo todos los reactivos utilizados durante el proceso, en el producto final de la reacción.
- 3. Síntesis químicas menos peligrosas:** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
- 4. Diseño de productos químicos más seguros:** Los productos químicos deben ser diseñados de manera que mantengan su eficacia, a la vez que reduzcan al mínimo su toxicidad.
- 5. Disolventes seguros y auxiliares:** El uso de sustancias auxiliares (disolventes, agentes de separación, etc.) deberían ser innecesarios, siempre que sea posible, e ino cuos cuando se usen.
- 6. Eficiencia energética:** Los requerimientos energéticos serán catalogados por sus impactos ambientales y económicos, y deben ser reducidos. Los métodos de síntesis deben realizarse preferentemente a temperatura y presión ambiental.
- 7. Uso de materias primas renovables:** Las materias primas deben ser renovables en lugar de no renovables, siempre que sea técnica y económicamente factible.

- 8. Reducir derivados:** Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
- 9. Catálisis:** Se emplearán catalizadores lo más selectivos posible y de preferencia de origen natural.
- 10. Diseño de productos biodegradables:** Los productos químicos deben ser diseñados de manera tal que, al final de su función, éstos se descompongan en productos inocuos.
- 11. Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación:** Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir la monitorización en tiempo real.
- 12. Seguridad química para la prevención de accidentes:** Las sustancias utilizadas en un proceso químico deberán ser elegidas para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.



## 2.2. Surfactantes

### 2.2.1. Generalidades de surfactantes

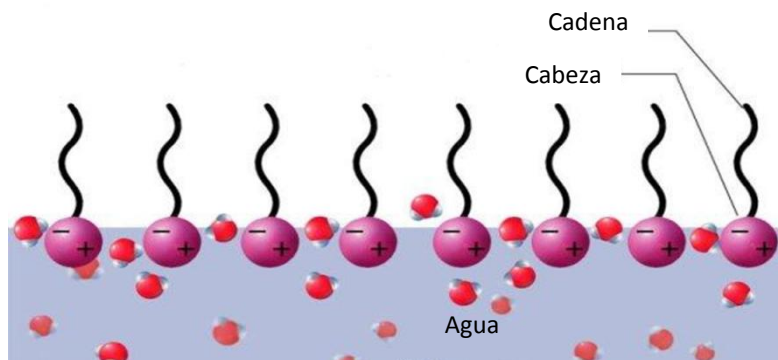
La palabra anfipático refiere a un gran número de compuestos cuyas moléculas poseen un extremo hidrofílico, que tiene afinidad al agua, y otro lipofílico, con afinidad por las grasas o sistemas no polares. Muchos compuestos biológicos, más notablemente los fosfolípidos, ácidos grasos y alcoholes, son anfipáticos. En los también llamados **surfactantes**, la fracción hidrofílica está covalentemente unida a la fracción hidrofóbica. La fracción hidrofóbica, que es una cadena alquilada, puede ser un hidrocarburo e incluso puede ser parcialmente aromática. Existen tres tipos distintos de parte hidrofílica o cabeza, según su carácter iónico, de ahí deriva la clasificación de los surfactantes, Tabla 1.

Tabla 1. Ejemplos de partes hidrofílicas en surfactantes

No iónica	Iónica		Anfótera
	Aniónica	Catiónica	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segmento de polióxido de etileno</li> <li>• Carbohidratos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alquilsulfato</li> <li>• Alcohol éter sulfato</li> <li>• Dialquilsuccinato</li> <li>• Tripolifosfatos</li> <li>• Parafinsulfonatos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bromuro de cetilamonio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aquildimetilbetaina</li> </ul>

El carácter dual de los surfactantes es responsable de su peculiar comportamiento en presencia del agua; por ejemplo, si se considera un sistema formado por agua y una pequeña cantidad de surfactante solubilizado en el líquido, la interacción agua-cadena alquilada es energéticamente desfavorable con respecto a la interacción agua-agua, debido a la naturaleza tanto del soluto como del solvente.<sup>3</sup>

Para evitar estas interacciones, algunos surfactantes tienden a localizarse en la interfase aire-agua, con la cabeza en el agua y la cadena en el lado de la interfase hacia el aire, formando una capa de adsorción de surfactante, Figura 1.



**Figura 1. Comportamiento de los surfactantes en la interfase aire-agua**

La adsorción de surfactantes en la interfase aire-solución reduce la tensión superficial del agua; esto ocurre cuando el surfactante se encuentra en concentraciones entre los 5 y los 110  $\mu\text{M}$ . Otras propiedades de la solución que se ven modificadas al aumentar la concentración del surfactante son la turbidez, la presión osmótica y la conductividad.

### **2.2.2. Formación de micelas y Concentración Micelar Crítica**

En soluciones muy diluidas el surfactante se comporta como un electrolito normal, en cambio, cuando la concentración del surfactante en la solución aumenta, la cantidad de surfactante adsorbido en la interfase aumenta hasta el punto en que ésta se satura; la concentración de la solución puede seguir aumentando y el surfactante disuelto en la fase acuosa puede seguir en una forma molecularmente dispersa. La energía libre del sistema aumenta con la concentración debido al aumento de interacciones agua-cadena desfavorables.

Cuando la concentración es demasiado grande, para prevenir un mayor aumento en la energía libre del sistema, el surfactante empieza a auto-asociarse en agregados organizados, mismos que en 1950 McBain<sup>4</sup> denominó **micelas**, en las cuales la cadena carbonada está en contacto con otras cadenas que se orientan a su interior formando un centro no polar delimitado por las cabezas polares que permanecen en contacto con el disolvente. Las micelas son del tamaño de los coloides, es decir, menos de 500 nm.

El proceso de auto-asociación depende tanto de las moléculas tensoactivas como del medio en que se encuentran dispersas. Según Phillips,<sup>5</sup> esta auto-asociación deriva de la interacción hidrofóbica que surge de la tendencia de las moléculas de agua a reducir el contacto con la cadena alquilada del surfactante. La formación de micelas es un proceso cooperativo, espontáneo y reversible. Las micelas son especies termodinámicamente estables que se mantienen unidas gracias a las fuerzas de Van der Waals y fuerzas de London y a los cambios en la estructura del agua, Figura 2. Éstas se encuentran en equilibrio con las moléculas libres de surfactante y se ven favorecidas en solventes polares y desfavorecidas al aumentar la temperatura.

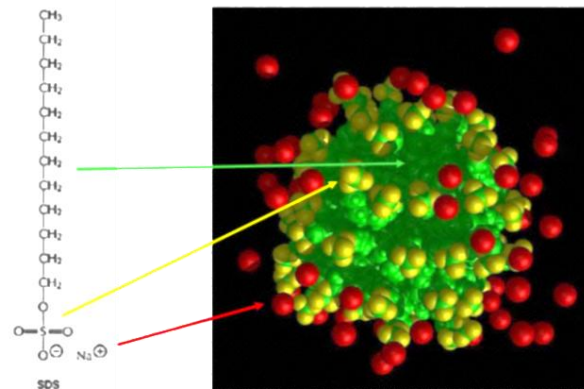


Figura 2. Micela teórica

En un medio acuoso, las micelas permiten un pequeño medio interior hidrofóbico, lo que posibilita que en su interior se alojen moléculas que son insolubles o parcialmente solubles en agua (aceites, moléculas aromáticas) y puedan ser solubilizados, de ahí su uso como detergentes, espuma de flotación e incluso recuperación de petróleo. La capacidad de solubilidad de las soluciones micelares es usualmente pequeña en comparación con una solución que no lo es. Esta capacidad puede ser grandemente aumentada por la adición de un co-surfactante, es decir, un compuesto que además de la solubilidad modifica otras propiedades tales como:

- Disminución de la tensión superficial
- Aumento de la fluidez de la capa interfacial
- Aumento de la movilidad de la cola hidrocarbonada
- Disminución de las interacciones repulsivas entre las cabezas iónicas

Los co-surfactantes generalmente son hidrocarburos polares, por ejemplo: alcoholes de longitud de cadena media, aminas, propilenglicol y aminoalcoholes.

La concentración a la cual se forman las micelas se llama **concentración micelar crítica (CMC)** cada compuesto tiene un valor propio y este valor puede presentar variaciones debido a impurezas.<sup>6</sup> La CMC puede detectarse por un cambio en las propiedades físicas de la solución, principalmente en la conductividad molar.<sup>7</sup> La temperatura de Kraft es aquella a la cual se forman las micelas; por debajo de ésta, la solubilidad del anfipata es insuficiente para formar las micelas y por encima de ella la solubilidad aumenta bruscamente y se da la formación de micelas. La temperatura de Kraft se incrementa aproximadamente 12°C por grupo metileno,<sup>8</sup> este comportamiento se conoce como la regla de Traube, Tabla 2.

**Tabla 2. Temperatura de Kraft para cadenas carbonadas con sulfatos de sodio**

<b>Átomos de carbono en la cadena hidrofóbica, sulfatos de sodio</b>	<b>Temperatura de Kraft (°C)</b>
12	18
14	30
16	42
18	55

Asimismo, cabe mencionar que al aumentar el peso molecular también aumenta el carácter higroscópico del surfactante.

A continuación se mencionan los factores más importantes que afectan la CMC y el tamaño de micela:

- **Estructura del grupo hidrofóbico:** La longitud de cadena carbonada es directamente proporcional al tamaño micelar e inversamente proporcional a la CMC, Tabla 3.

**Tabla 3. Relación entre la longitud de la cadena carbonada y el tamaño de micela**

Átomos de carbono en la cadena hidrofóbica	Unidades de surfactante por micela
12	33
14	46
16	60
18	78

- **Fuerza iónica:** El efecto del ion común disminuye la solubilidad del surfactante y por tanto disminuye también la CMC y aumenta el número de moléculas por micela.
- **Temperatura:** La CMC tiene un comportamiento con respecto a la temperatura del tipo exponencial, es decir, a baja temperatura y muy alta temperatura la CMC es muy grande, mientras que a temperatura ambiente (25°C) la CMC alcanza su valor mínimo.
- **Naturaleza del contra ion:** Los contra iones orgánicos dan un mayor tamaño micelar y una menor CMC que sus equivalentes inorgánicos; en estos últimos, el radio atómico influye también en el tamaño micelar de la siguiente manera:



- **Naturaleza del grupo hidrofílico:** Los surfactantes iónicos tienen una mayor CMC y un menor tamaño micelar debido a las repulsiones electrostáticas de las cabezas; mientras que con los surfactantes no iónicos ocurre lo contrario, es decir, tienen un mayor tamaño micelar y una menor CMC, Tabla 4.<sup>9</sup>

**Tabla 4.<sup>8</sup> CMC y tamaño de micela de algunos surfactantes**

<b>Tipo de surfactante</b>	<b>Surfactante</b>	<b>CMC (mM)</b>	<b>Unidades de surfactante por micela</b>
<b>Aniónicos (sales sódicas)</b>	Ácido glicodeoxicolato	2.0	2.0
	Ácido desoxicolato	5.0	4-10
	Laurilsulfato	8.3	62.0
	Ácido taurocólico	10-15	4.0
	Ácido glicocólico	13.0	2.1
	Ácido cólico	14.0	2-4
	Ácido <i>l</i> -decanosulfónico	32.6	-
<b>Catiónicos (sales de bromuro)</b>	Hexadeciltrimetilamonio	0.026	169
	Tetradeciltrimetilamonio	0.28	-
	Dodeciltrimetilamonio	14.0	-
<b>Zwitteriónicos</b>	Lisofosfatidilcolina	0.92	18
	CHAPS	8	10
	CHAPSO	8	11
<b>No iónicos</b>	Triton X-100	0.24	140
	Nonidet P-40	0.29	-
	<i>n</i> -decil $\beta$ -D-glucopiranosido	2.2	-
	<i>n</i> -octil $\alpha$ -D-glucopiranosido	10.0	-
	<i>n</i> -octil $\beta$ -D-glucopiranosido	25.0	27
	Digitonina	-	60

### 2.2.3 Dodecilsulfato de sodio y dodecibencensulfonato de sodio

El dodecilsulfato de sodio, SDS, también llamado laurilsulfato de sodio, SLS, por su relación con el ácido láurico; es un surfactante aniónico que posee una cadena lineal de 12 carbonos unida a un grupo sulfato; es esta parte del compuesto lo que le confiere a la molécula las propiedades tensoactivas, Figura 3.

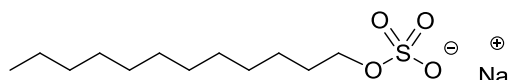


Figura 3. Estructura de dodecilsulfato de sodio

El SDS se prepara por sulfonación de dodecanol seguida de neutralización con carbonato de sodio y es empleado en el laboratorio para desnaturalizar proteínas que posteriormente serán puestas en electroforesis; en el hogar, se utiliza comúnmente en productos de higiene personal como pasta dental, champús y jabones de baño.

Este surfactante tiene una CMC de 8.2 mM a 25°C y sus micelas se forman de aproximadamente 60 unidades.<sup>10,11</sup>

El dodecibencensulfonato de sodio, SDBS, es un detergente de tipo aniónico biodegradable que pertenece a la familia de los *n*-alquil-arilsulfonatos, Figura 4.

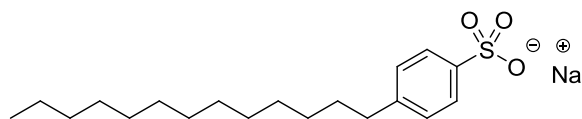


Figura 4. Estructura de dodecibencensulfonato de sodio

Este surfactante tiene una CMC de 2.764 mM a 25°C<sup>12</sup> y sus micelas se forman de aproximadamente 23 unidades.<sup>13</sup>



Los *n*-alquil-arilsulfonatos son la categoría de surfactante de mayor producción para la fabricación de detergentes en polvo y el tipo más representativo es precisamente el dodecilbencenosulfonato. Los alquil-arilsulfonatos de cadena larga (C10-C15) son detergentes hidrosolubles. El núcleo aromático es en general el benceno, pero también puede ser tolueno, xileno o un aromático policíclico. Las sales de calcio o de otros metales producen surfactantes liposolubles, así como la introducción de un grupo o de varios grupos alquilo con más de 18 carbonos.

Los sulfonatos de petróleo fueron probablemente los primeros alquil-arilsulfonatos producidos; al tratar los aceites lubricantes con ácido sulfúrico para remover los ciclos insaturados y mejorar la viscosidad del lubricante, el subproducto obtenido era del tipo alquil-arilsulfonato. En los años 30 la demanda de alquil-arilsulfonatos aumentó por su utilización como detergente industrial, esto incentivó el desarrollo de un nuevo producto llamado kerosil-bencenosulfonato. Este producto fue el primer alquilbencenosulfonato de estructura aproximadamente conocida.

Al final de los años 40 el dodecilbencenosulfonato basado en el tetrámero de propileno, desplazó a los jabones de ácidos grasos como producto doméstico para lavar ropa, estos detergentes llamados ABS (alquilbencenosulfonatos) tenían una mejor tolerancia al agua dura, sin embargo, su biodegradación en aguas negras era lenta e incompleta, lo cual trajo problemas ecológicos. Al descubrirse en los años 60 que eran las ramificaciones del alquilato lo que provocaba la resistencia a la biodegradación, se desarrollaron procesos de producción de alquilatos lineales que conducen a los llamados LAS (alquilsulfonatos lineales) biodegradables.

Los alquilbencenosulfonatos tienen aplicaciones como detergentes, polimerización en emulsión, concentrados agrícolas, lodos de perforación, espumas en cerámicas y cementos expandidos, lubricantes para fibras textiles, dispersantes de cal, dispersantes de pigmentos en pinturas, gelificación de hidrocarburos, baños de galvanoplastia, agentes anticorrosión, recuperación mejorada de petróleo y flotación de minerales; entre otros. Los ABS también han sido utilizados como medio de reacción en síntesis orgánica y recristalización.<sup>14,15</sup>

### 3. BENZIMIDAZOLES

Los benzimidazoles son una clase común de heterociclos fusionados; se conforman por un benceno unido a un imidazol. Su designación, como lo explica la nomenclatura de sistemas anulares fusionados, deriva del sufijo *benzo* y el anillo imidazol, Figura 5, al formarse el diptongo en la palabra “benzoimidazol”, se elimina la primera vocal de éste.

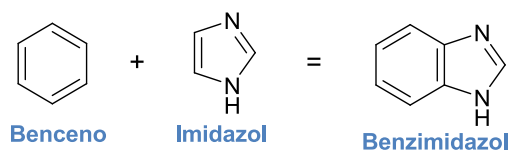


Figura 5. Estructura de benzimidazol

Las diferentes posiciones del anillo benzimidazólico son numeradas como se muestra en la Figura 6, dándole al átomo de nitrógeno del grupo amino el número 1.

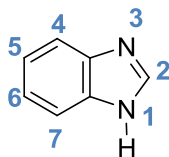


Figura 6. Numeración del benzimidazol

El benzimidazol posee un hidrógeno que puede participar en una tautomería; en solución están presentes los dos tautómeros, los cuales son idénticos como se muestra en la Figura 7.<sup>16</sup>

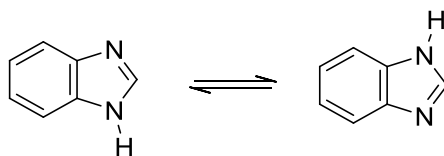
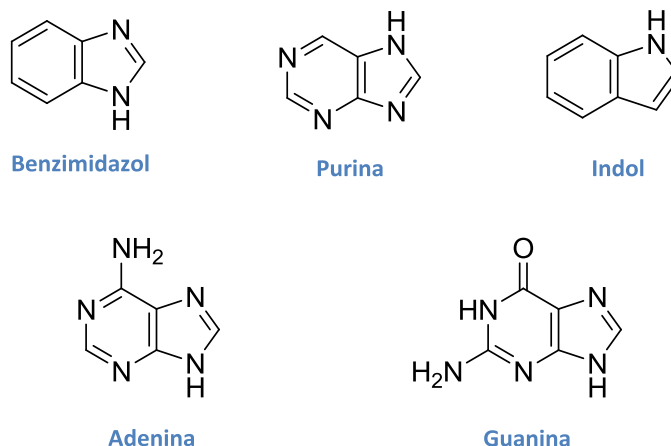


Figura 7. Tautomería del benzimidazol

El benzimidazol es a su vez el núcleo de otras moléculas de suma importancia en la naturaleza como lo son las bases nitrogenadas guanina y adenina, que forman parte de la estructura primaria del ADN, Figura 8.



**Figura 8. Moléculas con núcleo tipo benzimidazólico**

### 3.1. Propiedades físicas

Los benzimidazoles son usualmente más solubles en disolventes polares y menos solubles en disolventes orgánicos. El benzimidazol, por ejemplo, es soluble en agua caliente pero difícilmente se disuelve en éter y es insoluble en benceno. Con la introducción de otros sustituyentes polares en algunas posiciones del anillo del benzimidazol, se ve incrementada la solubilidad en disolventes polares; por ejemplo, el 2-aminobenzimidazol es soluble en agua fría.

### 3.2. Propiedades químicas

Los anillos de benzimidazol poseen un alto grado de estabilidad. Solamente el anillo bencénico se puede romper con una oxidación bajo condiciones vigorosas. Reacciona con ácidos carboxílicos, nitrilos, iminoéteres y aldehídos. Los benzimidazoles no se oxidan fácilmente y forman derivados metálicos y sales con ácidos.

### 3.3. Punto de fusión y grado de disociación

Los benzimidazoles que tienen un átomo de hidrógeno en la posición 1 forman puentes de hidrógeno entre sí o con disolventes polares, Figura 9; lo primero da como resultado que su punto de fusión aumente y ,lo segundo, que el benzimidazol sea soluble en disolventes polares. El punto de fusión de benzimidazol es 170°C.

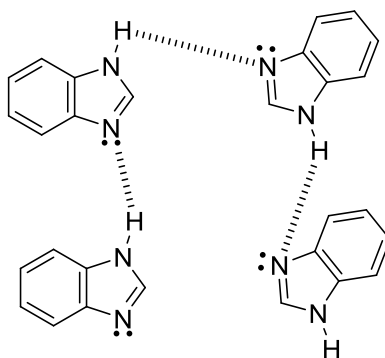


Figura 9. Puentes de hidrógeno entre átomos de benzimidazol

Cuando el hidrógeno de la posición 1 es sustituido, por un metilo por ejemplo, Figura 10, dichos puentes de hidrógeno ya no se forman, lo cual ocasiona que su punto de fusión disminuya. El punto de fusión del 1-metilbenzimidazol es 66 °C.

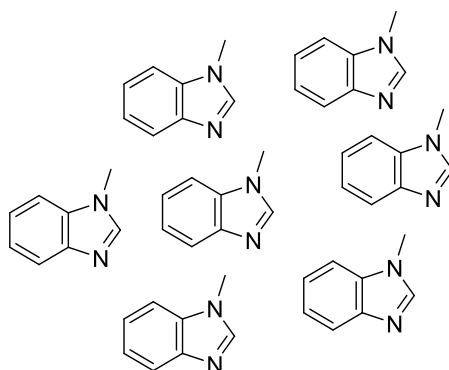


Figura 10. Moléculas de 1-metilbenzimidazol

Otro ejemplo de lo anterior es el 2-fenilbenzimidazol, Figura 11a, cuyo punto de fusión es de 295°C, mientras que en el 2-fenil-1-metilbenzimidazol, Figura 11b, es de 97°C.

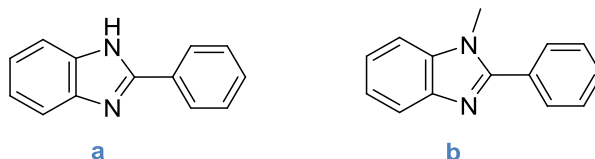


Figura 11. 2-Fenilbenzimidazol y 1-metil-2-fenilbenzimidazol

La Tabla 5 muestra algunos otros ejemplos de benzimidazoles sustituidos y sus respectivos puntos de fusión:

Tabla 5. Puntos de fusión de algunos benzimidazoles

Benzimidazol	Punto de fusión (°C)
Benzimidazol	170
1-Metilbenzimidazol	61
2-Metilbenzimidazol	176
1,2-Difenilbenzimidazol	112
2,5-Dimetilbenzimidazol	203
2-Fenilmetilbenzimidazol	239
2-(3H)-Benzimidazoletiona	292
2-(3H)-Benzimidazolona	308

### 3.4. Fuerza básica y estructura electrónica

El benzimidazol tiene un  $pK_a=5.49$ , por lo que es una base débil; así los grupos electrodonadores incrementan la fuerza básica, mientras que los grupos electroattractores presentan el efecto contrario, como es posible observar en la Tabla 6.<sup>17</sup>

Tabla 6.<sup>17</sup>  $pK_a$  de algunos benzimidazoles

Benzimidazol	$pK_a$ experimental
Benzimidazol	5.49
1-Metilbenzimidazol	5.55
2-Metilbenzimidazol	6.15
5-Metilbenzimidazol	5.75
2-Hidroxibenzimidazol	6.70
2-Mercaptobenzimidazol	5.80
2-Aminobenzimidazol	6.83
2-Fenilbenzimidazol	5.07
5-Clorobenzimidazol	5.00
2-Clorobenzimidazol	4.82
6-Nitrobenzimidazol	3.49
5-Metoxibenzimidazol	5.80
2-Mercapto-5-metilbenzimidazol	6.15
2-Clorometilbenzimidazol	5.24
5,6-Dimetilbenzimidazol	5.83

### 3.5 Productos naturales con el núcleo benzimidazol

No es muy frecuente encontrar el núcleo del benzimidazol en forma natural; sin embargo, se ha encontrado que el 5,6-dimetilbenzimidazol forma parte de la estructura de la vitamina B12, Figura 12, cuya función en el cuerpo humano es la formación de glóbulos rojos en la sangre y el mantenimiento del sistema nervioso central. Ésta se encuentra naturalmente en alimentos como el hígado de res, las almejas, carnes y productos lácteos.

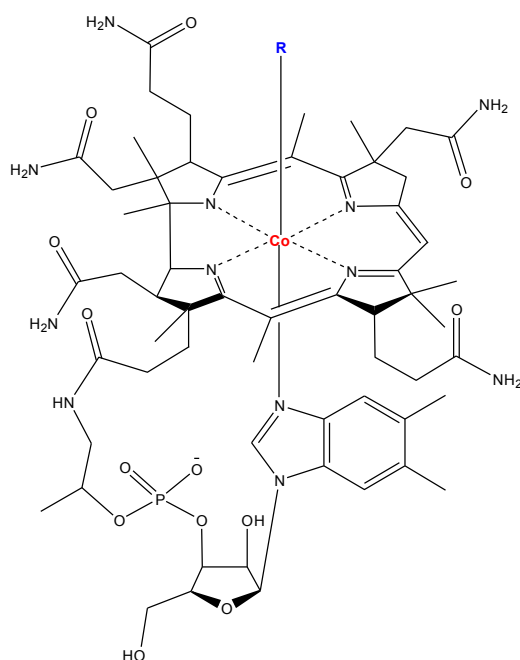


Figura 12. Estructura de la vitamina B12

### 3.6. Acción farmacológica y usos

El benzimidazol y muchos de sus derivados poseen acción farmacológica. Por ejemplo, gran parte de los benzimidazoles que contienen un grupo dietilaminoalquilo en la posición 1 junto con otro grupo sustituyente en alguna otra posición del anillo son antimaláricos,<sup>18,19</sup> Figura 13a. Otro ejemplo son los anestésicos locales como los 2-( $\alpha$ -alquilaminoetil)benzimidazol; y el omeprazol (Figura 13b), que es un antiácido. También presentan actividad antihelmíntica e inhibe el crecimiento de ciertas levaduras y bacterias; su acción inhibitoria se debe precisamente a su semejanza estructural con las bases púricas y se intercalan en el ADN haciendo que éste se altere y no pueda llevarse a cabo su replicación para la reproducción del microorganismo.

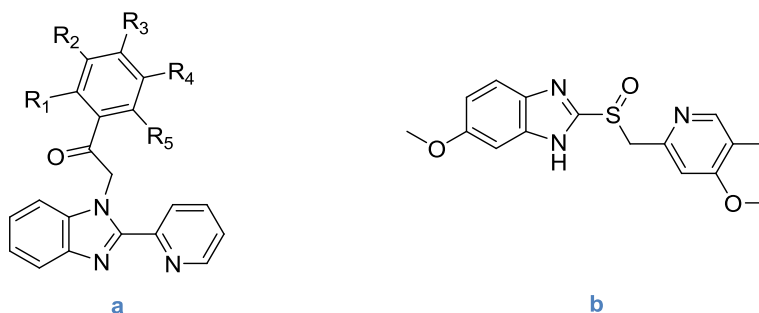


Figura 13. Derivados de 2-Piridin-2-il-1H-benzimidazol y omeprazol

Los derivados del benzimidazol se emplean en la industria textil como humectantes, emulsificantes, espumantes o dispersantes en teñido. En general, estos compuestos son benzimidazoles sulfonados. Muchos derivados de benzimidazol se emplean en la preparación de bronceadores, ya que absorben los rayos ultravioleta , Figura 14.

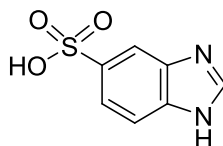
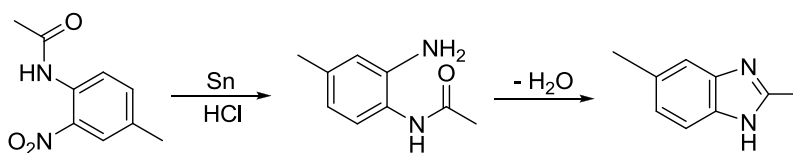


Figura 14. Grupo cromóforo presente en los bronceadores



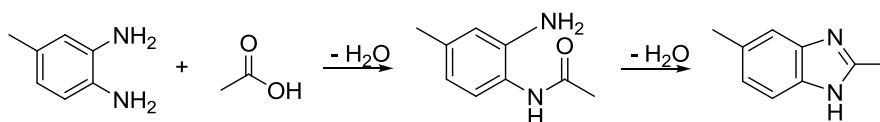
### 3.7 Síntesis de benzimidazoles

Prácticamente todas las síntesis de benzimidazoles parten de derivados del benceno que cuentan con funciones nitrogenadas en posición *orto* una a la otra. El primer benzimidazol fue sintetizado en 1872 por Hoebrecker, quien obtuvo el 2,5-dimetilbenzimidazol mediante la reducción de 2-nitro-4-metilacetanilida (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de Hoebrecker

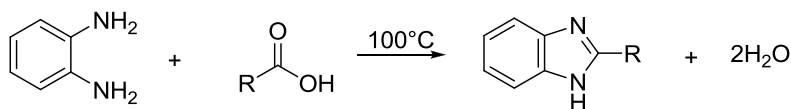
Muchos años después, Ladenburg obtuvo el mismo compuesto por reflujo de 3,4-diaminotolueno con ácido acético (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de Ladenburg

#### 3.7.1. Usando *o*-fenilendiamina con ácidos carboxílicos

La *o*-fenilendiamina reacciona con la mayoría de ácidos carboxílicos para dar benzimidazoles 2-sustituidos con un buen rendimiento.<sup>20</sup> La reacción ocurre con los reactantes juntos y a temperatura elevada (Esquema 3).



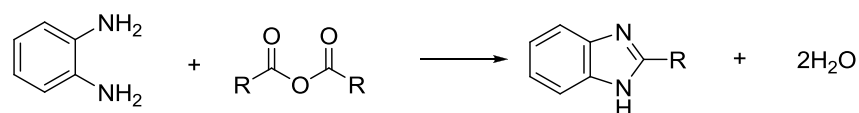
Esquema 3. Síntesis de benzimidazoles a partir de *o*-fenilendiamina y ácidos carboxílicos

Si a la mezcla de reacción se agrega un ácido mineral, por ejemplo HCl, a una concentración 4N, es posible llevar a cabo la reacción a bajas temperaturas.<sup>21,22</sup> La acción catalítica del ácido mineral es explicada por la activación del grupo carboxilo dada la protonación del oxígeno formando un carbocatión.

Cuando los ácidos dicarboxílicos reaccionan con *o*-fenilendiamina forman productos dependientes de las cantidades molares de los reactantes y de las condiciones de reacción. Cuando dos o más moles de *o*-fenilenediamina son calentados con un mol de ácido dicarboxílico los productos, en muchos casos, son bisbenzimidazoles.<sup>23</sup>

### 3.7.2. Usando *o*-fenilendiamina con anhídridos de ácido

La reacción de anhídridos de ácido y *o*-fenilendiamina da como producto *N,N'*-diacilfenilendiaminas, pero si el reflujo continua por un largo tiempo es muy probable que se obtenga el benzimidazol con buen rendimiento<sup>24</sup> (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de benzimidazoles a partir de *o*-fenilendiamina y anhídridos de ácido

### 3.8. Benzimidazoles 1,2-disustituidos

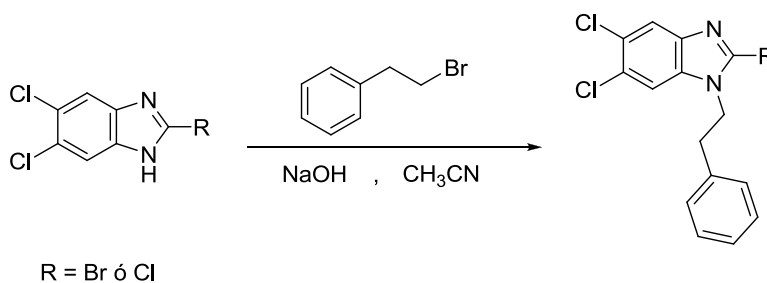
Como se mencionó anteriormente, la existencia de un grupo sustituyente, y la posición en que éste se encuentre en la estructura del benzimidazol cambia sus propiedades físicas y químicas. Por ejemplo, existen benzimidazoles 1,2-disustituidos que presentan actividad anti cancerígena.<sup>25</sup>

### 3.9. Síntesis de benzimidazoles 1,2-disustituídos

Existen pocos métodos para la síntesis de benzimidazoles 1,2-disustituídos; los más importantes son:

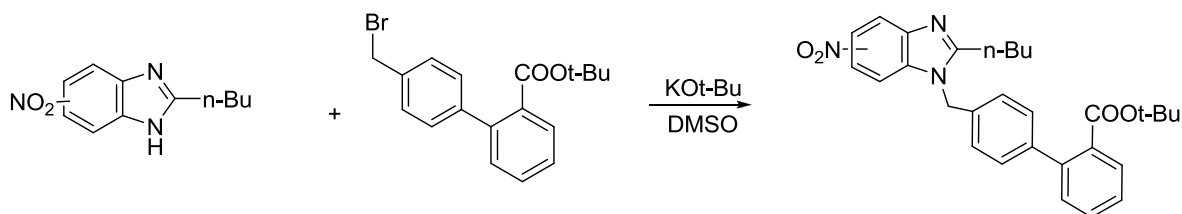
#### *N*-alquilación de benzimidazoles 2-sustituídos en presencia de una base fuerte

- Con hidróxido de sodio y acetonitrilo<sup>26</sup> (Esquema 5).



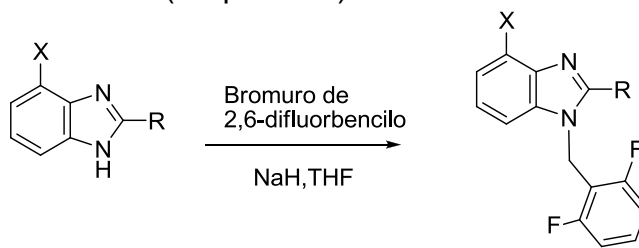
Esquema 5.

- Con *ter*-butóxido de potasio en DMSO<sup>27</sup> (Esquema 6).



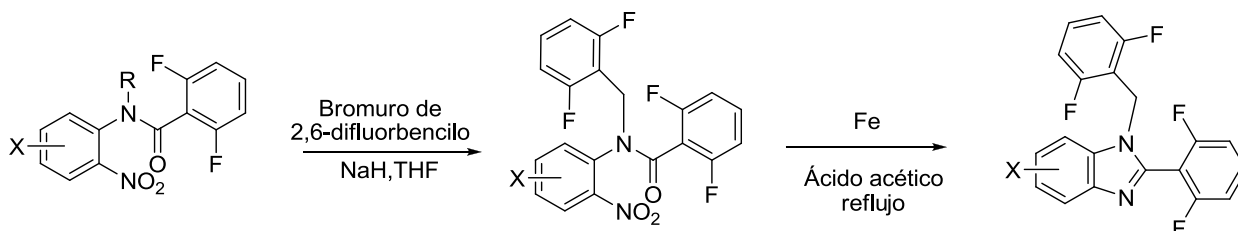
Esquema 6.

- Con hidruro de sodio<sup>28</sup> (Esquema 7).



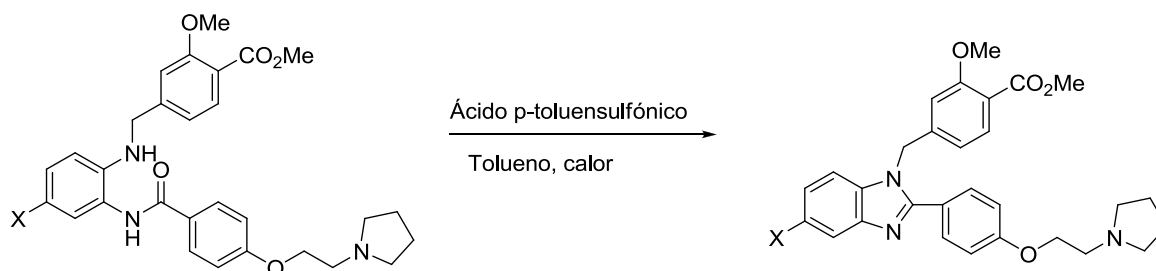
Esquema 7.

**N-alquilación de o-nitroanilida seguida de una ciclación reductiva<sup>29</sup>**  
**(Esquema 8)**



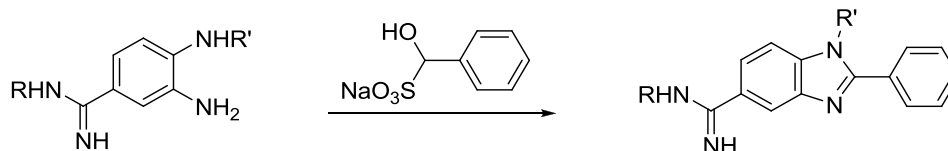
Esquema 8.

**Ciclocondensación de o-aminoanilidas N-sustituidas<sup>30</sup>** (Esquema 9)



Esquema 9.

**Condensación de fenilendiaminas N-sustituidas con la sal del ácido α-hidroxibencilsulfónico<sup>31</sup>** (Esquema 10)



Esquema 10.

**Condensación en un paso de 1,2-fenilendiaminas con aldehídos arílicos bajo la influencia de una variedad de catalizadores ácidos.**

La condensación en un paso de 1,2-fenilendiaminas con aldehídos arílicos, bajo la influencia de una variedad de catalizadores ácidos, es el método más popular para sintetizar benzimidazoles 1,2-disustituídos probablemente por la fácil accesibilidad a aldehídos arílicos sustituidos. Un ejemplo es la reacción con 4-dimetilaminobenzaldehído que se ha llevado a cabo a 100°C por 4 horas.<sup>32</sup>

Aunque estos métodos son satisfactorios, muchos de ellos usan cantidades considerables de disolventes orgánicos y además requieren altas temperaturas. Pero la mayor limitación de estos métodos es que muestran pobre selectividad en términos de la *N*-1-sustitución, dando como resultado la formación de dos compuestos.

Por otro lado, es importante señalar que una de las más atractivas alternativas para evitar el uso de disolventes orgánicos es el agua por su disponibilidad, bajo costo y beneficio ambiental; además, las reacciones en medio acuosos muestran selectividad que no es usual en medio orgánico. Las reacciones en agua están muy a menudo limitadas por la poca solubilidad de los compuestos orgánicos.

#### **4. HIPÓTESIS**

Será posible la obtención de benzimidazoles 1,2 disustituidos a partir de la reacción entre *o*-fenilendiamina y aldehídos aromáticos, empleando los surfactantes SDS ó SDBS en solución acuosa como medio de reacción a temperatura ambiente.

## **5. OBJETIVOS**

**Objetivo general:** Sintetizar benzimidazoles 1,2-disustituidos dentro del contexto de la Química Verde.

**Objetivos particulares:**

- a) Realizar la reacción entre *o*-fenilendiamina y distintos aldehídos aromáticos usando como medio de reacción una disolución acuosa de surfactante dodecilsulfato de sodio (SDS) o dodecibencensulfato de sodio (SDBS), con la finalidad de obtener benzimidazoles 1,2 disustituidos.
- b) Separar, purificar y caracterizar los compuestos obtenidos por medio de técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas y espectrofotometría de absorción en el infrarrojo.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. Material y equipo

Los reactivos empleados: *o*-fenilendiamina, benzaldehído, *o*-anisaldehído, *p*-anisaldehído, tereftaldehído, ftaldehído e isoftaldehído son marca Aldrich y se utilizaron sin ningún tratamiento previo.

El hexano y acetato de etilo utilizados en purificaciones fueron destilados previamente.

Para el seguimiento de la reacción por CCF, se utilizaron cromatofolios de ALUGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub> como fase estacionaria y un gradiente de hexano/acetato de etilo (7:3) como fase móvil, utilizando luz UV como revelador.

Para la purificación de los compuestos por cromatografía en placa preparativa se utilizó sílica gel de MACHEREY-NAGEL® G/UV254 con indicador fluorescente como fase estacionaria y un gradiente de hexano/acetato de etilo (7:3) como fase móvil.

El estudio del rendimiento de las reacciones estudiadas se hizo mediante el peso seco de los productos, usando una balanza Sartorius.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato MEL-TEMP II marca Electrohermal y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se efectuaron en un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27, usando la técnica de pastilla.

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) y <sup>13</sup>C (75MHz), se realizaron en un espectrómetro Varian Mercury +300, utilizando como disolvente CDCl<sub>3</sub> ó DMSO-*d*<sub>6</sub>, los desplazamientos químicos están dados en ppm referentes a TMS.

La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro JEOLJMS-AX505, utilizando la técnica DART.



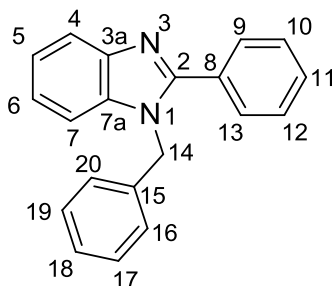
## **6.2. Metodología experimental**

En un matraz de bola de 125 mL, se vertieron 0.07 g de surfactante y 12 mL de agua destilada, la mezcla fue agitada hasta disolución completa. Posteriormente se agregaron 0.125g (1.15 mmol) de *o*-fenilendiamina y el equivalente a 2.3 mmol del aldehído correspondiente. La mezcla de reacción se agitó con ayuda de un agitador magnético durante 22 minutos a temperatura ambiente.

Al finalizar el tiempo de reacción la mezcla fue filtrada a vacío y lavada con agua destilada para eliminar cualquier rastro de surfactante.

Para purificar el producto, se colocó la mezcla de reacción diluida en acetona en placas preparativas, que posteriormente fueron eluidas dos veces en un sistema hexano/acetato de etilo (70:30).

Se obtuvieron los siguientes compuestos:



**1-Benzil-2-fenil-1H-benzimidazol (I)**

**Fórmula molecular:**  $C_{20}H_{16}N_2$

**P.M.=284.1313g/mol**

**Sólido color blanco-amarillo**

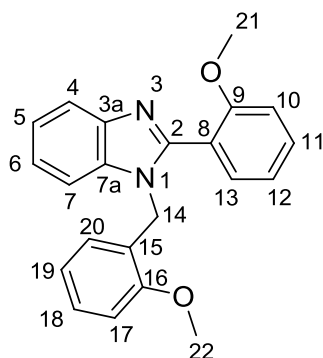
**p.f. 121°C**

**IR (KBr,  $cm^{-1}$ ):** 3059 – 2929 (C - H ar.), 1603 (C – C ar.), 1444 ( $CH_2$ ).

**$^1H$  RMN (300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm):** 7.90 – 7.87 (d,  $J=9Hz$ , H4), 7.71 – 7.68 (m, H16, H20), 7.45 – 7.43 (m, H10, H11, H12), 7.35 – 7.29 (m, H17, H18, H19), 7.23 – 7.21 (m, H5, H6, H7), 7.11 – 7.09 (d,  $J=7.8Hz$ , H9, H13), 5.44 (s, H14).

**$^{13}C$  RMN (75MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm):** 154.1 (C2), 143.0 (C7a), 136.3 (C3a), 135.9 (C15), 129.9 (C11), 129.8 (C8), 129.1 (C10, C12), 129.0 (C17, C19), 128.7 (C16, C20), 127.7 (C9, C13), 125.8 (C18), 122.9 (C5), 122.6 (C6), 119.9 (C4), 110.4 (C7), 48.3 (C14).

**EM DART (19.8eV)  $m/z$ :** 285.1328  $[M+1]^+$  (%a.r.) [Asig.]: 285.1328 (100%), 286.1355 (25.9%).



**1-(2-Metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1H-benzimidazol (II)**

**Fórmula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**P.M.=344.1525g/mol**

**Sólido color amarillo**

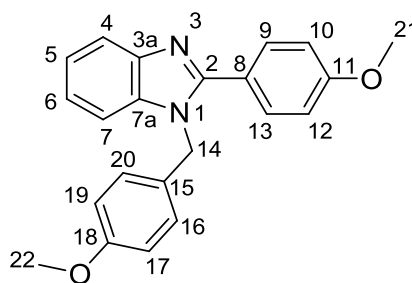
**p.f. 148°C**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3064 - 2936 (C - H ar.), 2838 (O - CH<sub>3</sub>, éter metílico), 1603 (C - C ar.), 1454 (CH<sub>2</sub>), 1245 (C<sub>ar</sub> - O - C<sub>al</sub>), 1021 (C - O - C), 759 - 735 (compuesto o-sustituido).

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 7.86 - 7.83 (d, J=9Hz, H4), 7.54 - 7.52 (d, J=7.5Hz, H13), 7.42 (t, J=16Hz, H11), 7.20 (m, H5, H6, H7), 7.03 (t, J=15Hz, H12), 6.94 - 6.91 (d, J=8.1Hz, H10), 6.82 - 6.79 (d, J=8.1Hz, H20), 6.77 - 6.72 (t, J=15Hz, H18), 6.68 - 6.66 (d, J=7.2Hz, H17), 5.23 (s, H14), 3.76 (s, H21), 3.55 (H22).

**<sup>13</sup>C RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 157.4 (C16), 156.3 (C9), 152.3 (C2), 143.2 (C7a), 135.4 (C3a), 132.2 (C13), 131.3 (C11), 128.2 (C19), 127.5 (C17), 124.4 (C15), 122.3 (C6), 121.8 (C5), 120.6 (C12), 120.2 (C18), 119.6 (C4), 110.6 (C7, C10), 109.7 (C20), 55.0 (C21), 55.0 (C22), 43.4 (C14).

**EM DART (19.8eV) m/z:** 345.1318 [M+1]<sup>+</sup> (%a.r.) [Asig.]: 345.1318 (100%), 346.1314 (37.5%), 689.2578 (22.9%), 255.0812 (19.8%), 344.1209 (13.5%).



**1-(4-Metoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol (III)**

**Fórmula molecular:**  $C_{22}H_{20}N_2O_2$

**P.M.=344.1525g/mol**

**Sólido color blanco**

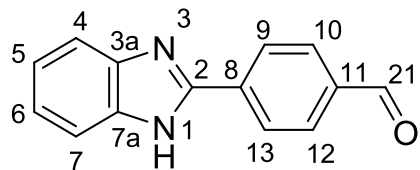
**p.f. 116°C**

**IR (KBr,  $cm^{-1}$ ):** 3053 - 2935 (C - H ar.), 2835 (O - CH<sub>3</sub>, éter metílico), 1608 (C - C ar.), 1457 (CH<sub>2</sub>), 1240 (C<sub>ar</sub> - O - C<sub>al</sub>), 1026 (C - O - C), 832 - 782 (compuesto *p*-sustituido).

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 7.84 – 7.81 (d, *J*=7.5Hz, H4), 7.63 – 7.60 (dd, *J*=9Hz, H9, H13), 7.29 – 7.21 (m, H5, H6, H7), 7.04 – 7.01 (d, *J*=9Hz, H16, H20), 6.96 – 6.93 (dd, *J*=9Hz, H10, H12), 6.87 – 6.84 (dd, *J*=9Hz, H17, H19), 5.38 (s, H14), 3.83 (s, H21), 3.78 (s, H22).

**<sup>13</sup>C RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 160.9 (C11), 159.0 (C18), 154.0 (C2), 142.9 (C7a), 135.9 (C3a), 130.6 (C9, C13), 128.3 (C15), 127.1 (C16, C20), 122.7 (C6), 122.5 (C5), 122.2 (C8), 119.5 (C4), 114.4 (C10, C12), 114.1 (C17, C19), 110.4 (C7), 55.3 (C21), 55.2 (C22), 47.8 (C14).

**EM DART (19.8eV) *m/z*:** 345.1475 [M+1]<sup>+</sup> (%a.r.) [Asig.]: 345.1475 (100%), 225.0953 (26.0%), 346.1515 (24.0%), 117.0874 (17.0%).



**2-(4-Formilfenil)-1H-benzimidazol (IV)**

**Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O**

**P.M.=222.0793/mol**

**Sólido color amarillo-café**

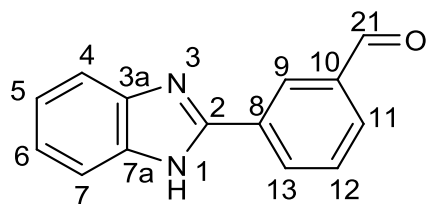
**p.f. 78-86°C**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 2922 (C-H ar.), 1732 y 1601 (C=O), 837 y 796 (compuesto *p*-sustituido).

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 10.07 (s, H21), 8.40 - 8.37 (d, *J*=8.4Hz, H9, H13) 8.09 - 8.06 (d, *J*=8.1Hz, H10, H12), 7.71 – 7.66 (m, H4, H5, H6, H7).

**<sup>13</sup>C RMN (75MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 193.3 (C21), 150.5 (C2), 137.2 (C3a, C7a), 135.9 (C8), 132.3 (C11), 132.2 (C10, C12), 130.8 (C9, C13), 129.6 (C5, C6), 127.6 (C4, C7).

**EM DART (19.8eV) *m/z*:** 223.0644 [M+1]<sup>+</sup> (%a.r.) [Asig.]: 223.0644 (100%), 224.0674 (16.0%), 222.0565 (10.6%).



**2-(3-Formilfenil)-1H-benzimidazol (V)**

**Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O

**P.M.=222.0793/mol**

**Sólido color amarillo**

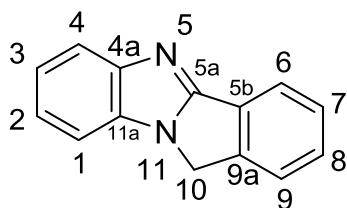
**p.f. 102-110°C**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3060 - 2923 (C-H ar.), 1732 y 1699 (C=O).

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 10.10 (s, H21), 8.71 (s, H9), 8.51 – 8.48 (d, J=8.7Hz, H13), 8.03 – 8.00 (d, J=8.7Hz, H11), 7.81 – 7.76 (t, J=15.6Hz, H12), 7.62 (s, H1), 7.24 – 7.21 (m, H5, H6, H7).

**<sup>13</sup>C RMN (75MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 193.6 (C21), 150.7 (C2), 137.4 (C3a, C7a), 132.6 (C10), 131.7 (C8), 131.5 (C13), 130.6 (C9), 127.6 (C11), 123.2 (C5, C6).

**EM DART (19.8eV) m/z:** 223.0819 [M+1]<sup>+</sup> (%a.r.) [Asig.]: 223.0819 (100%), 391.2761 (41.3%), 285.1324 (28.3%), 135.0417 (21.7%), 224.0841 (16.3%), 341.1204 (16.3%), 392.2772 (15.2%), 117.0883 (12.0%).



**10H-Isoindolo[1,2-a]-1H-benzimidazol (VI)**

**Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>**

**P.M.=206.0844/mol**

**Sólido color blanco**

**p.f. >300°C**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 1620 (C=N, R<sub>conj</sub>-CH=N-R'<sub>conj</sub>).

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 7.96 – 7.93 (m, H6), 7.75 – 7.54 (m, H2, H3, H7, H8, H9), 7.28 – 7.21 (m, H1, H4), 5.25 (s, H10).

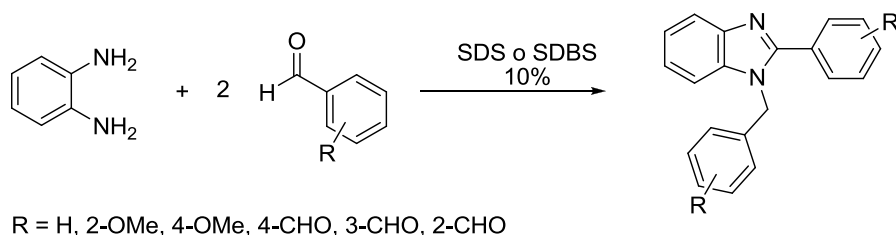
**<sup>13</sup>C RMN (75MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 158.5 (C5a), 148.5 (C11a), 145.2 (C4a), 133.3 (C5b), 130.2 (C9a), 129.2 (C6), 129.1 (C7), 125.3 (C9), 122.8 (C8), 122.3 (C3), 121.9 (C2), 120.4 (C4), 111.0 (C1), 48.1 (C10).

**EM DART (19.8eV) m/z:** 207.0733 [M+1]<sup>+</sup> (%a.r.) [Asig.]: 207.0733 (100%), 208.0746 (23.9%).

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mencionó antes, los benzimidazoles 1,2 disustituídos son importantes, pues según la naturaleza de sus sustituyentes la molécula adquiere ciertas propiedades o características que la convierten en principio activo de medicamentos o en materia prima para síntesis posteriores.

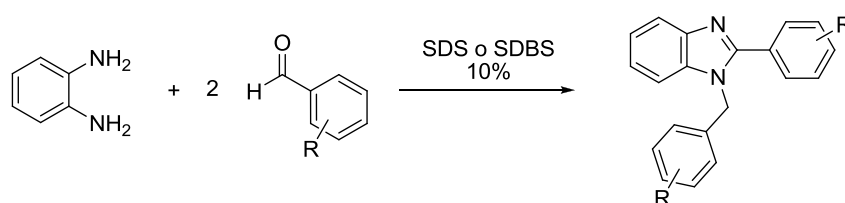
Dado lo anterior, en nuestro equipo de trabajo nos hemos dado a la tarea de innovar, modificar y perfeccionar técnicas en síntesis orgánica con el fin de mejorar tanto las condiciones de reacción como los rendimientos; siguiendo con esto y con el propósito de sintetizar benzimidazoles 1,2-disustituídos, las reacciones llevadas a cabo en este trabajo partieron de *o*-fenilendiamina con diferentes aldehídos arílicos, cuyos sustituyentes se muestran en el Esquema 11.



Esquema 11. Reacción de *o*-fenilendiamina con aldehídos arílicos



Con base a la metodología experimental mencionada anteriormente, al realizar la purificación y posterior identificación espectroscópica de los productos, observamos que las reacciones de *o*-fenilendiamina con benzaldehído, 2-metoxibenzaldehído y 4-metoxibenzaldehído dan como resultado la formación de los benzimidazoles 1,2-disustituídos (Esquema 12), cuyos puntos de fusión y rendimientos se presentan en la Tabla 7.



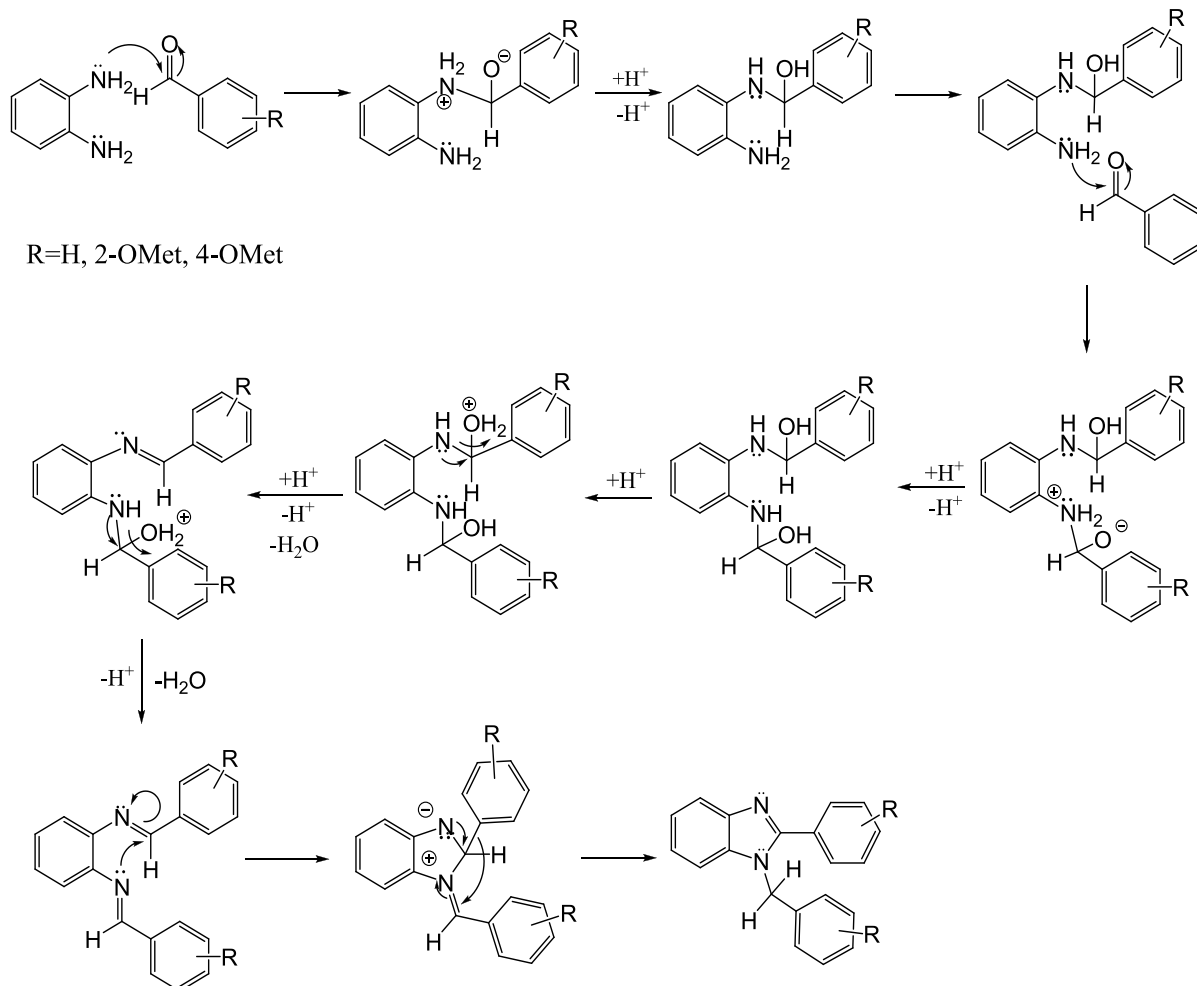
Esquema 12. Síntesis de benzimidazoles 1,2-disustituídos

Tabla 7. Punto de fusión y rendimiento de benzimidazoles 1,2-disustituídos

R	Compuesto	Punto de fusión (°C)	Punto de fusión reportado (°C)	Rendimiento (%)	
				SDS	SDBS
H	I	121±1	132 <sup>33</sup>	66.9	67.0
2-OMe	II	148	151 <sup>34</sup>	66.0	63.1
4-OMe	III	116	127 <sup>17</sup>	65.7	72.6

La reacción con benzaldehído también da como producto el respectivo benzimidazol 2-sustituído con un rendimiento mucho menor que el benzimidazol 1,2-disustituído. Algo similar ocurre en la reacción con 2-metoxibenzaldehído, en la cual se obtienen cinco subproductos en muy pequeña cantidad y que por lo tanto no fueron caracterizados.

El mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de los benzimidazoles 1,2-disustituidos se muestra en el Esquema 13.



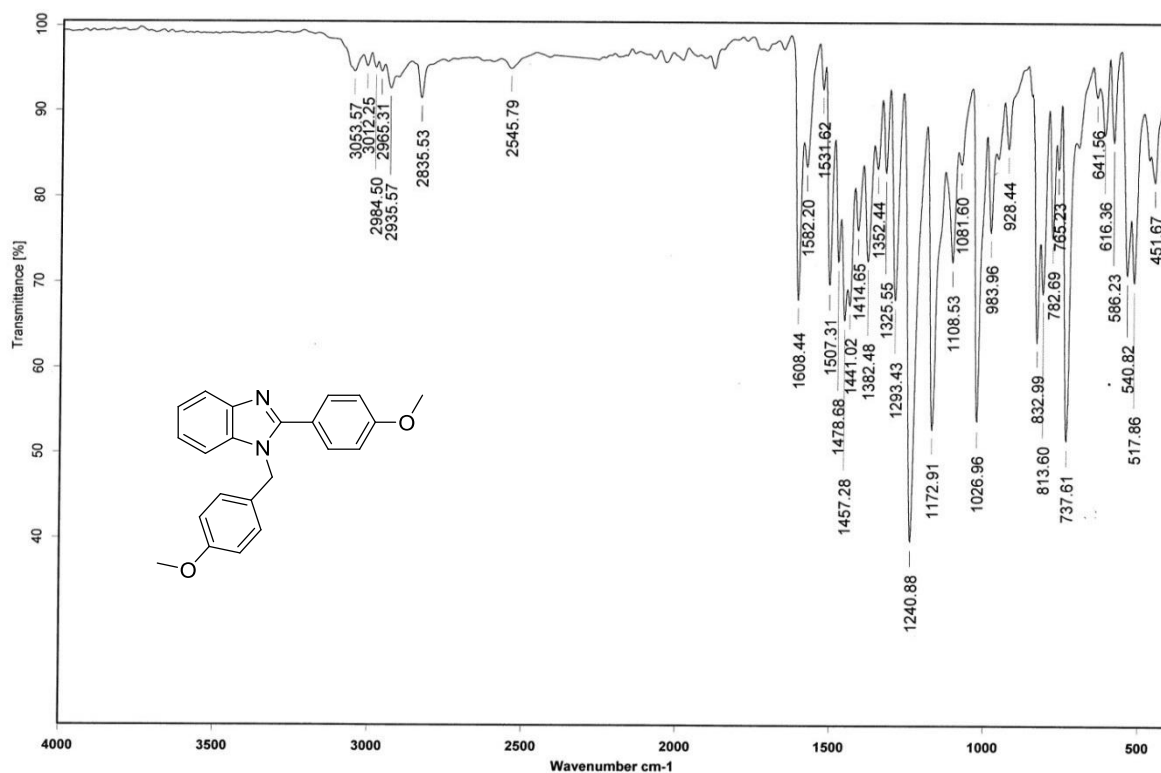
Esquema 13. Mecanismo de reacción de síntesis de benzimidazoles 1,2-disustituidos

La reacción inicia con un ataque nucleofílico del grupo amino de la *o*-fenilendiamina hacia una molécula de alhído; al repetirse este paso, se forma una doble imina; posteriormente un átomo de nitrógeno imínico ataca al carbono del otro grupo imina, para formar el anillo de 5 miembros. Finalmente la formación del doble enlace C=N provoca la migración [1,3] intramolecular del ion hidruro al carbono del ion iminio; completando así la formación del benzimidazol 1,2-disustituido.

Los compuestos fueron caracterizados por medio de técnicas espectroscópicas de IR en pastilla de KBr, espectrometría de masas y RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , para lo cual se disolvieron en  $\text{CDCl}_3$ .

Dado que las estructuras de los compuestos antes mencionados son muy similares entre sí, a continuación se muestra el análisis espectroscópico de uno de ellos, escogiendo arbitrariamente el 1-(4-metoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-1*H*-benzimidazol, compuesto **III**; los espectros de los compuestos **I** y **II** se encuentran en el apéndice.

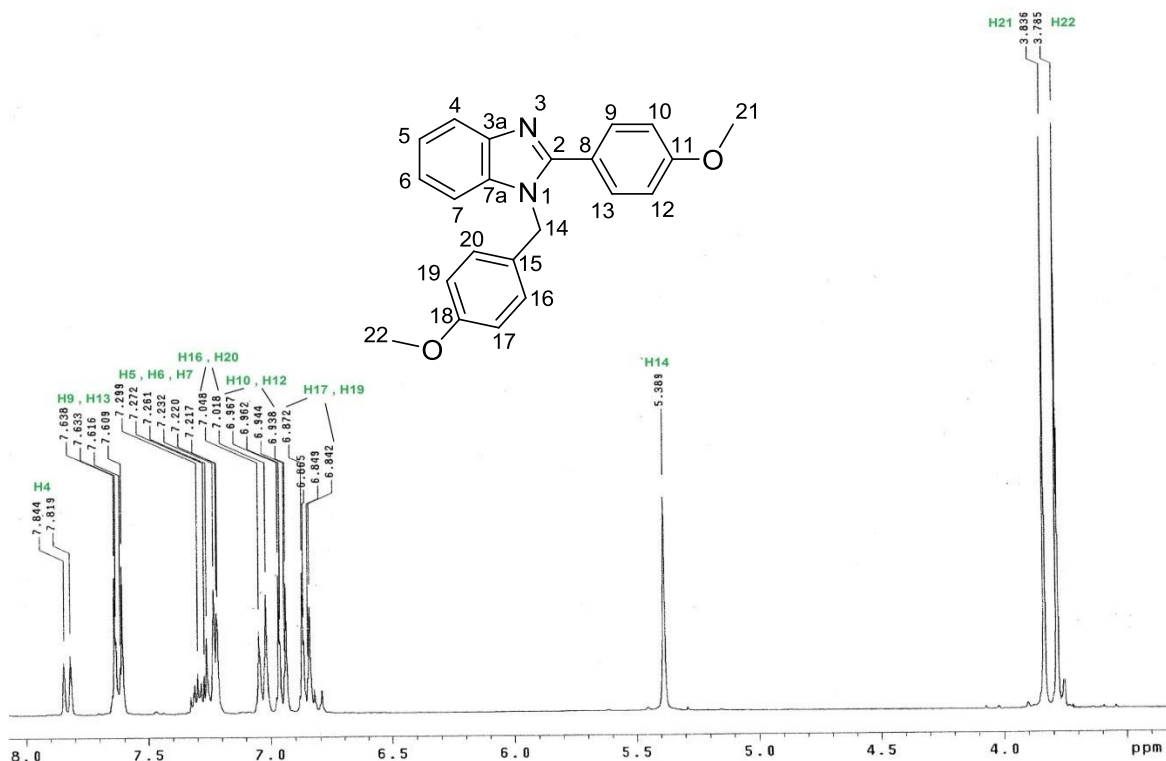
En el espectro de IR (Espectro 3a) se observan bandas correspondientes a las vibraciones de los enlaces C=C en compuestos aromáticos entre  $3053.57$  y  $2935.57\text{ cm}^{-1}$ ; una banda característica para los éteres metílicos (O-CH<sub>3</sub>) se aprecia en  $2835.53\text{ cm}^{-1}$ ; la banda que se observa en  $1457.28\text{ cm}^{-1}$  es indicativa para un grupos CH<sub>2</sub>. Por último en  $832.99\text{ cm}^{-1}$  y en  $782.69\text{ cm}^{-1}$  hay dos bandas que indican la presencia de un benceno *p*-sustituido.



Espectro 3a. Espectro de IR de 1-(4-metoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-1*H*-benzimidazol, (**III**).

La RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 3b), muestra desplazadas hacia campo alto: una señal simple en 5.38 ppm que integra para las dos hidrógenos correspondiente a las protones del grupo metileno H14, siendo esta señal característica de benzimidazoles 1,2-disustituidos obtenidos en este trabajo; dos señales simples en 3.83 y 3.78 ppm que integran para tres hidrógenos cada una, corresponden a los dos grupos metilo H21 y H22; estas señales se encuentran desplazadas hacia campos bajos en comparación a grupos metilo libres, esto se debe a que se encuentran unidos a un átomo de oxígeno.

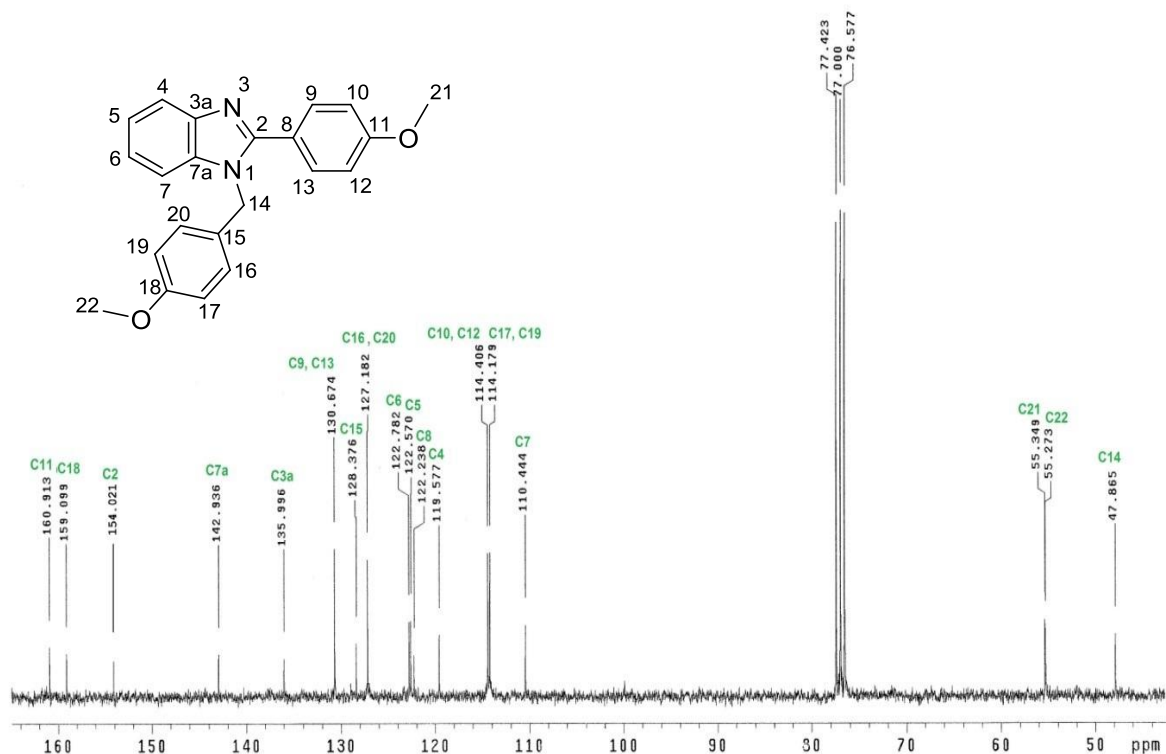
Desplazadas hacia campos bajos se encuentran las señales de los sistemas aromáticos, tanto del núcleo benzimidazol como de los bencenos *para* sustituidos. Entre 7.63 – 7.60 y 6.96 – 6.93 ppm se observan claramente dos señales dobles que integran para dos hidrógenos cada una y que juntas tienen la forma característica de los sistemas AA'-BB', es decir, bencenos *p*-sustituidos, y corresponden a los hidrógenos H9, H10, H12 y H13; lo mismo ocurre entre 7.04 – 7.01 y 6.87 – 6.84 ppm, señales pertenecientes a H16, H17, H19 y H20.



Espectro 3b. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 1-(4-metoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol, (III).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Espectro 3c), se observan 18 señales que corresponden al número de átomos de carbono no equivalentes para la molécula, apareciendo desplazadas a campo alto la señal del carbono metileno, C14, en 47.8 ppm, característica de los benzimidazoles 1,2-disustituídos sintetizados y dos señales en 55.3 y 55.2 ppm correspondientes a los dos grupos metilo, C21 y C22.

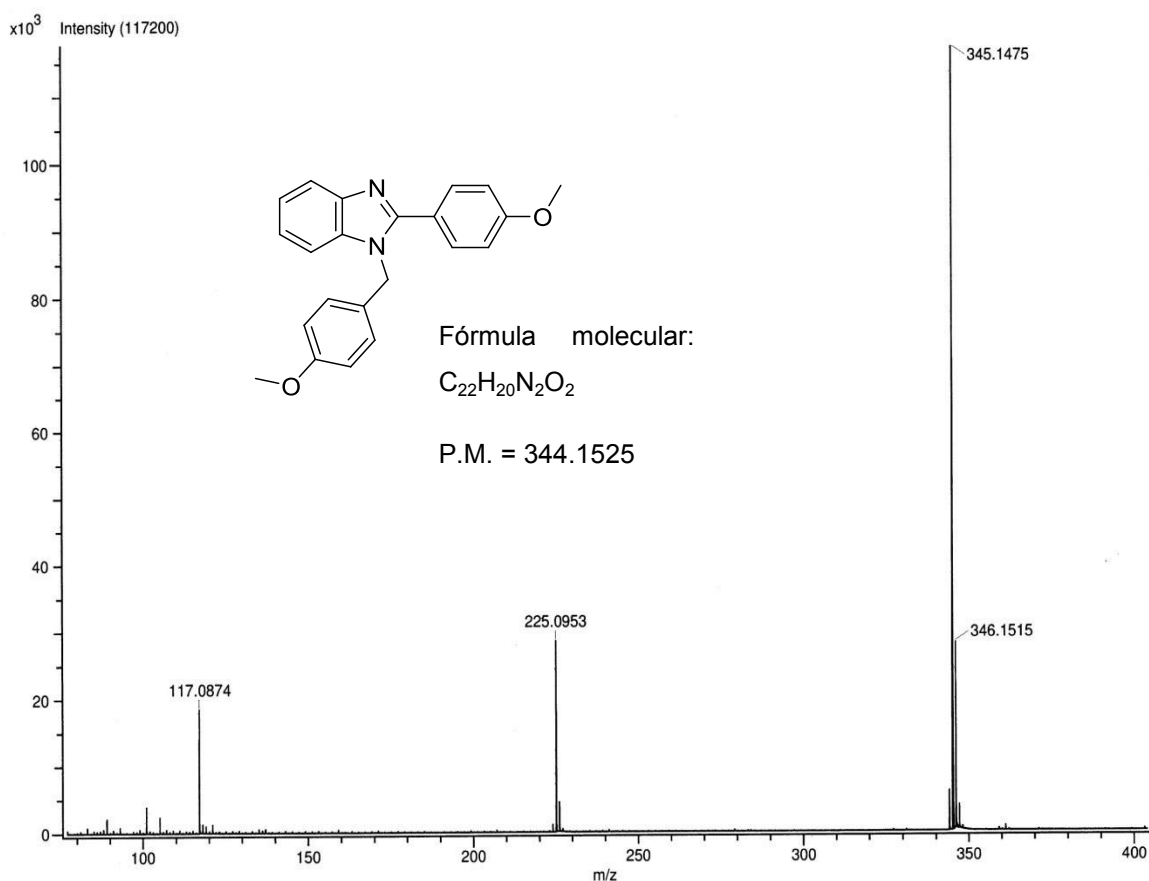
Desplazadas hacia campos bajos, vemos, primero, las señales de los dos carbonos cuaternarios unidos a oxígeno C11 y C18 en 160.9 y 159.0 ppm, respectivamente. Después, las tres señales de carbonos cuaternarios unidos a nitrógeno pertenecientes al grupo benzimidazol, que en todos los compuestos muestran valores muy similares, C2, C7a y C3a; en 154.0, 142.9 y 135.9 ppm, respectivamente. Es posible observar cuatro señales con una intensidad de aproximadamente el doble que el resto, esto es debido a que cada una corresponde a dos carbonos equivalentes, presentes todos ellos en los dos bencenos *para* sustituidos; 130.6, 127.1, 114.4 y 114.1 ppm para C9, C16, C10 y C17, respectivamente.



Espectro 3c. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 1-(4-metoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol, (III).

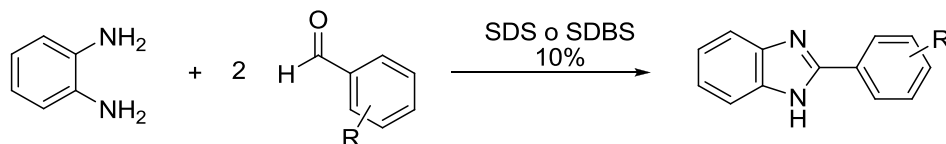
El espectro de masas realizado por la técnica de DART (Espectro 3d), muestra un pico en  $m/z$  345.1475, correspondiente a  $[M+1]^+$ .

La espectrometría de masas realizada con la técnica de ionización DART (*Direct Analysis in Real Time*) muestra los iones moleculares más una unidad, esto se debe a la protonación (protón proveniente del agua del medio, que es ionizada en el equipo) de alguno de los átomos de nitrógeno del núcleo del benzimidazol durante la ionización del compuesto; esta técnica no revela la abundancia relativa de los fragmentos, por lo que estos datos fueron calculados. Lo anterior ocurre en los espectros de masas de todos los compuestos presentados.



**Espectro 3d. Espectro de masas de 1-(4-metoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol, (III).**

No obstante, cuando la reacción se lleva a cabo con tereftaldehído e isoftaldehído (Esquema 14), se observa la formación del benzimidazol 2-sustituido, compuestos IV y V (Tabla 8).

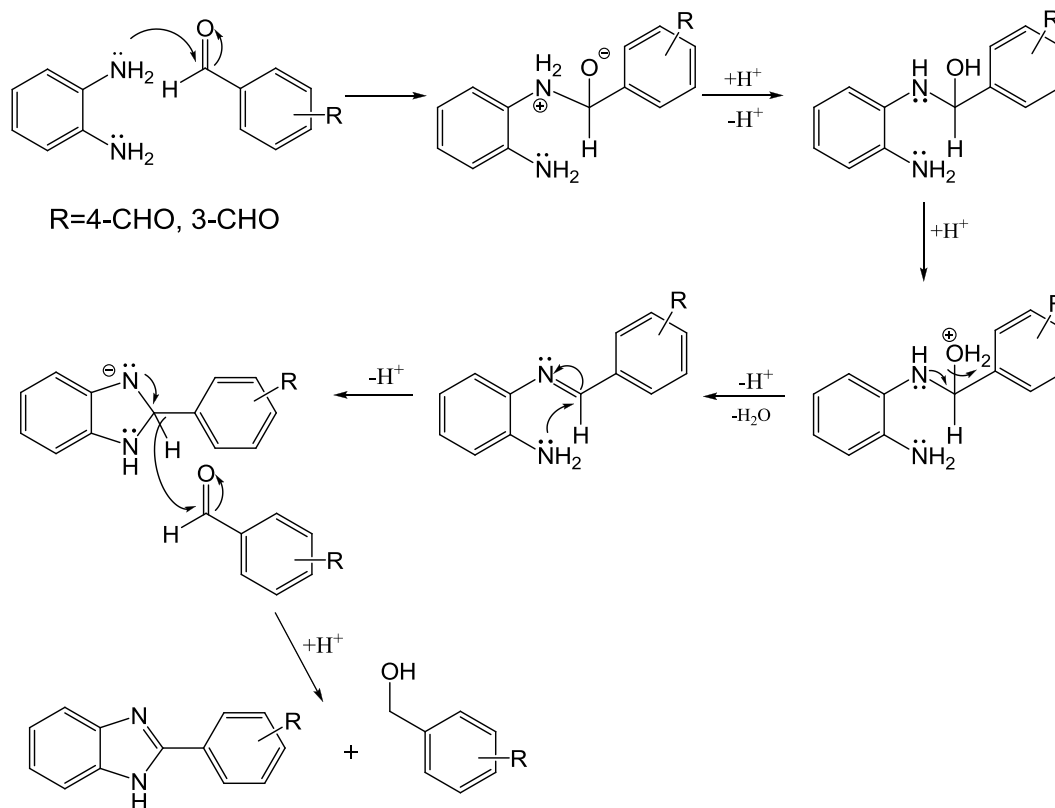


**Esquema 14. Síntesis de benzimidazoles 2-sustituidos**

**Tabla 8. Punto de fusión y rendimiento de benzimidazoles 2-sustituidos**

R	Compuesto	Punto de fusión (°C)	Punto de fusión reportado (°C)	Rendimiento (%)	
				SDS	SDBS
4-CHO	IV	78-86	---	69.2	71.4
3-CHO	V	102-110	---	63.0	57.4

El mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de los benzimidazoles 2-sustituídos se muestra en el Esquema 15.



Esquema 15. Mecanismo de reacción de síntesis de benzimidazoles 2-sustituídos

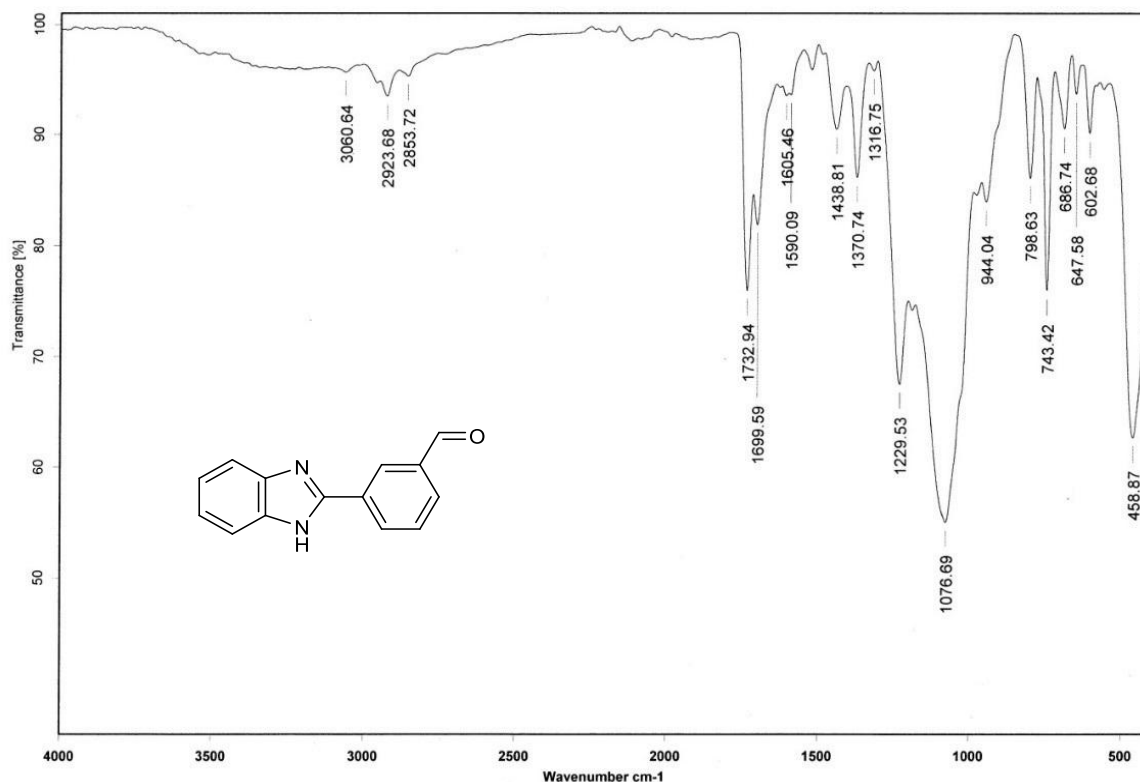
La reacción inicia igual que en el caso anterior, la diferencia es que aquí sólo se forma una imina, la formación del anillo se da la misma manera: el átomo de nitrógeno del grupo amino libre ataca al carbono imínico. Finalmente la formación del doble enlace C=N provoca la migración del ion hidruro a uno de los grupos aldehído sin reaccionar, lo cual completa la formación del benzimidazol 2-sustituído y además un hidroximetilbenzaldehído, producto de la reducción de tereftaldehído o isoftaldehído.



Estos compuestos también fueron caracterizados por medio de técnicas espectroscópicas de IR en pastilla de KBr, espectrometría de masas y RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , sin embargo, estos se disolvieron en  $\text{DMSO-}d_6$ .

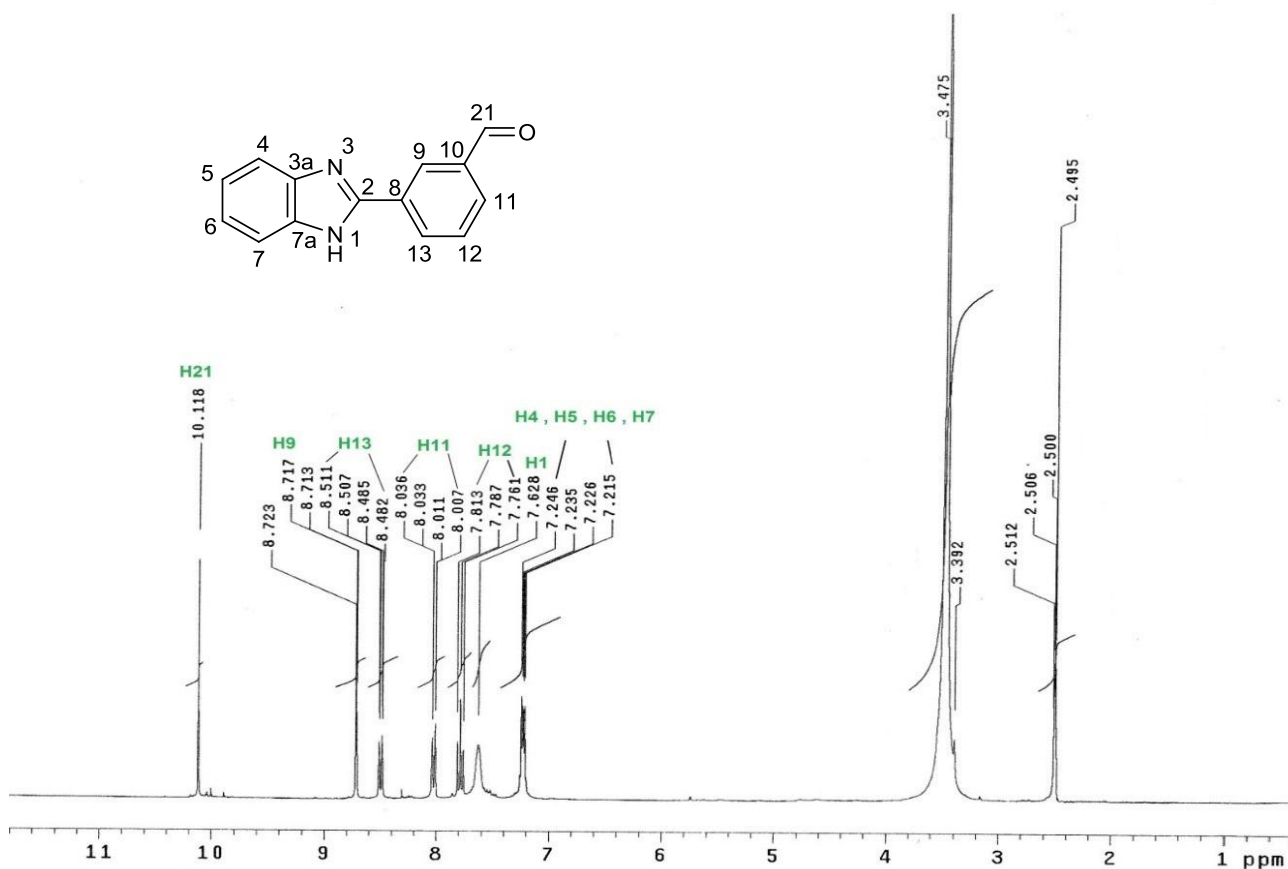
Los compuestos obtenidos en esta parte del trabajo también presentan estructuras muy similares entre sí por lo que arbitrariamente se escogió al 2-(3-formilfenil)-1*H*-benzimidazol, compuesto V, para presentar a continuación su análisis espectroscópico. La información espectroscópica del compuesto IV se encuentran en el apéndice.

En el espectro de IR (Espectro 5a) se observan bandas correspondientes a las vibraciones de los enlaces: C=C en compuestos aromáticos entre  $3060.64$  y  $2923.68\text{ cm}^{-1}$ ; el grupo carbonilo del aldehído, muestra una banda característica en  $1732.94\text{ cm}^{-1}$ . En este compuesto no es posible observar las bandas que caracterizan a las posiciones de los sustituyentes en el benceno, en este caso el grupo aldehído, por la conjugación entre el anillo y el grupo carbonilo.<sup>35</sup>



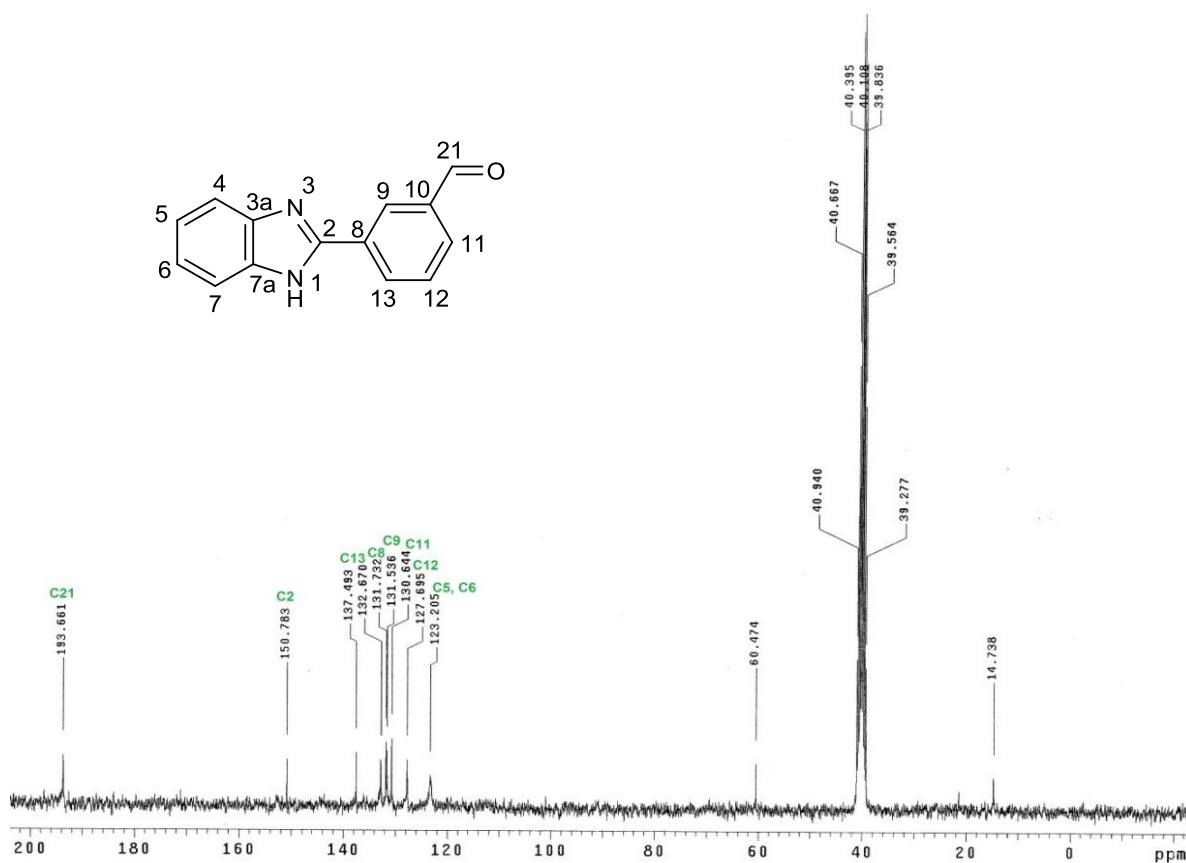
Espectro 5a. Espectro de infrarrojo de 2-(3-formilfenil)-1*H*-benzimidazol, (V).

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 5b), muestra desplazadas hacia campos bajos: las señales de los sistemas aromáticos, primero del benceno *m*-sustituido (H9, H11, H12, H13) entre 8.72 y 7.76 ppm; después del benceno del núcleo benzimidazol entre 7.24 – 7.21. En 7.62 hay una señal simple que pertenece al hidrógeno del núcleo benzimidazol, H1. Y finalmente en 10.11 aparece una señal simple que pertenece al hidrógeno del grupo aldehído, H21.



Espectro 5b. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 2-(3-formilfenil)-1H-benzimidazol, (V).

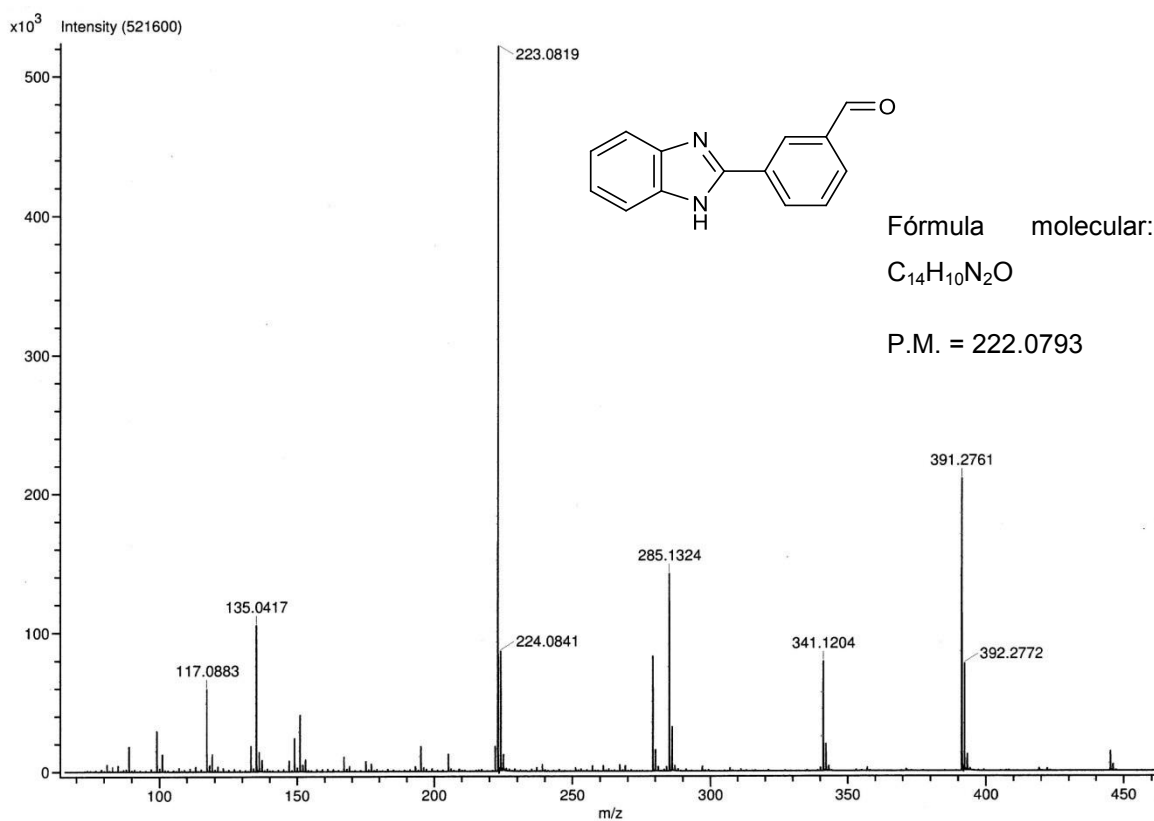
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Espectro 5c), se observan 11 señales que corresponden al número de átomos de carbono no equivalentes para la molécula en cuestión, todas ellas en campos bajos: la señal característica del aldehído, C21, en 193.6; después, las señales de los carbonos cuaternarios C2, C3a y C7a, C10 en 152.9, 141.7 y 140.6, respectivamente. Entre 133.3 y 126.7 se ven las señales de los carbonos pertenecientes al anillo aromático del aldehído C9, C11, C12 y C13. Finalmente en 123.0 y 115.2 se observan dos señales correspondientes a los cuatro carbonos terciarios del núcleo benzimidazol.



Espectro 5c. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 2-(3-formilfenil)-1H-benzimidazol, (V).

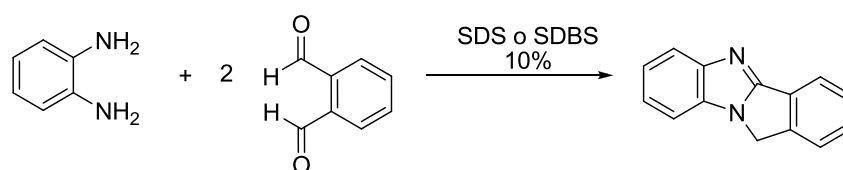
El espectro de masas realizado por la técnica DART (Espectro 5d) muestra un pico en  $m/z$  223.0819, correspondiente a  $[M+1]^+$ .

En este caso se observan picos con un valor mayor al ion molecular, esto también se debe a la técnica DART, en la cual es común la polimerización del compuesto analizado.



**Espectro 5d. Espectro de masas de 2-(3-formilfenil)-1H-benzimidazol, (V).**

Finalmente, hay un caso especial: al hacer reaccionar *o*-fenilendiamina con ftalaldehído no se forma el correspondiente benzimidazol, debido a que ambos reactivos tienen los sustituyentes en posición *orto*, cada uno de los átomos de nitrógeno se une a un grupo carbonilo, se desprenden dos moléculas de agua y el resultado es el tetraciclo fusionado 10*H*-isoindolo[1,2-*a*]benzimidazol (Esquema 16), compuesto VI (Tabla 9).



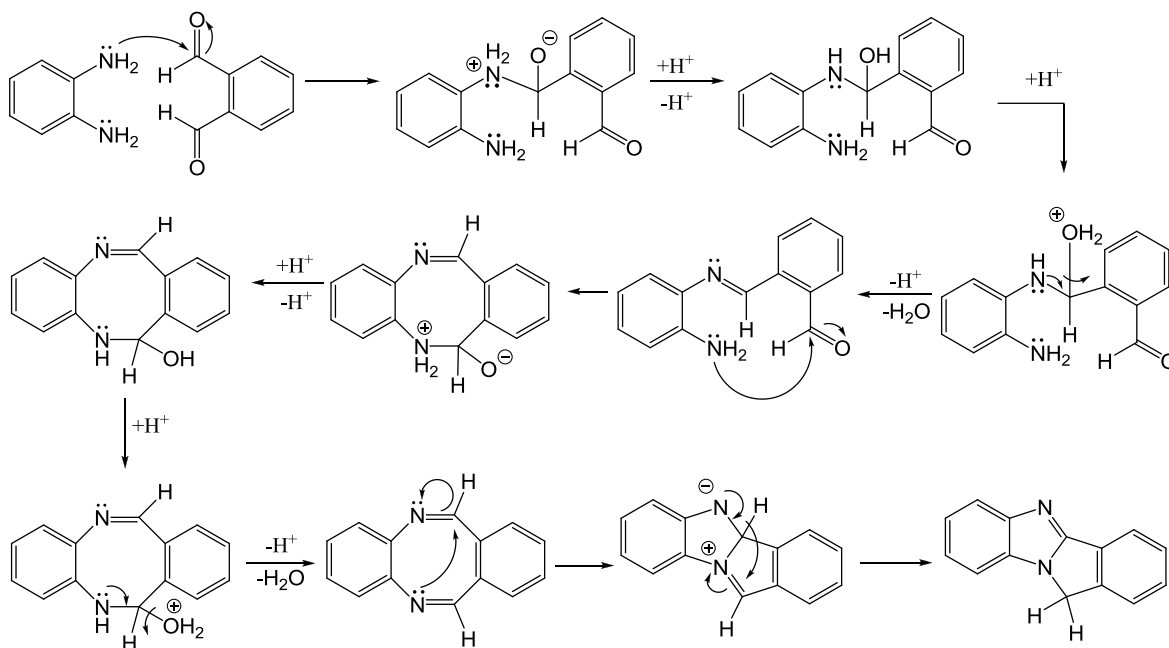
**Esquema 16. Síntesis de 10*H*-isoindolo[1,2-*a*]benzimidazol**

**Tabla 9. Punto de fusión de isoindolobenzimidazol**

R	Compuesto	Punto de fusión (°C)	Punto de fusión reportado (°C)	Rendimiento (%)	
				SDS	SDBS
2-CHO	VI	>300	211 - 213 <sup>36</sup>	56.0	61.3

Esta reacción también da como resultado un producto que no fue posible caracterizar y del cual se tiene como dato únicamente el punto de descomposición, 182-184°C.

El mecanismo de reacción propuesto para esta se muestra en el Esquema 17.



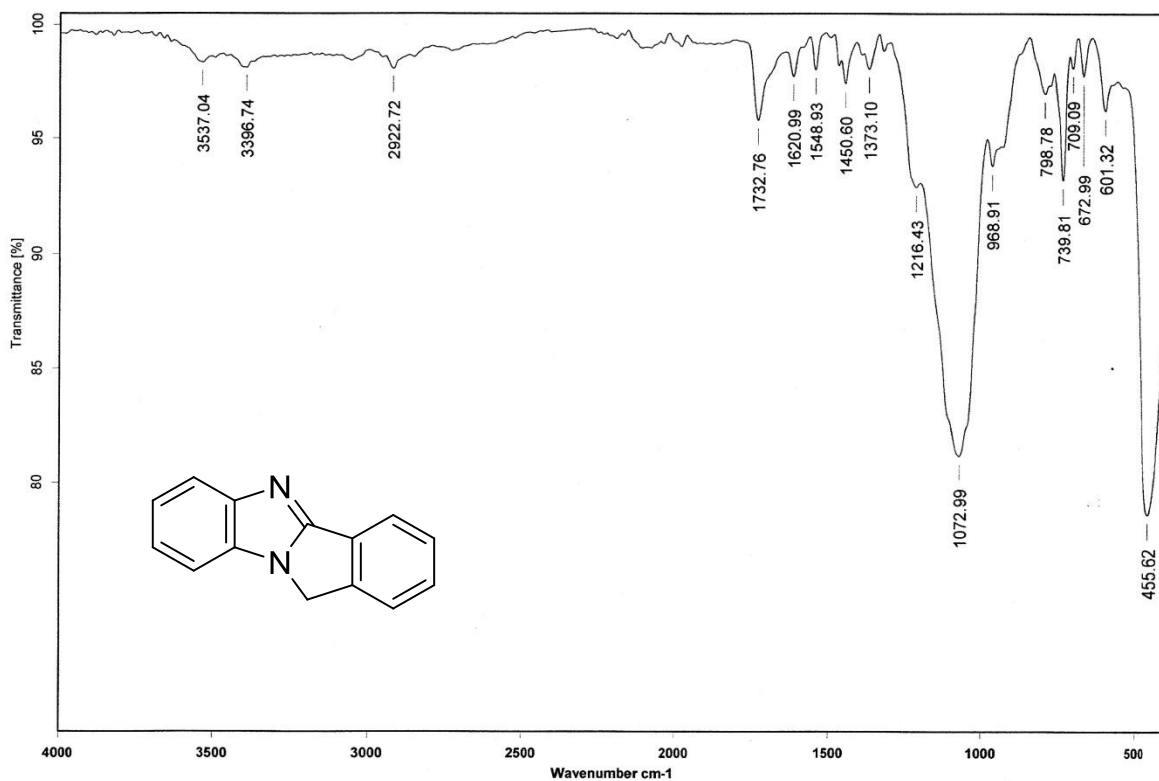
Esquema 17. Mecanismo de reacción de síntesis de isoindolobenzimidazol

Esta reacción inicia igual que en los casos anteriores hasta la formación de la imina, después de esto el nitrógeno perteneciente a la amina ataca al grupo aldehído para formar un anillo de 8 miembros, dando lugar a la formación del intermediario dibenzo[b,f]-[1,4]-diazocina. El paso final es el mismo que en el caso de los benzimidazoles 1,2-disustituidos: formación del doble enlace C=N provoca la migración [1,3] intramolecular del ion hidruro al carbono del ion iminio.

Este último compuesto también fue caracterizado por medio de técnicas espectroscópicas de IR en pastilla de KBr, espectrometría de masas y RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se disolvió en  $\text{DMSO-}d_6$ .

A continuación se muestra el análisis de 10*H*-Isoindolo[1,2-*a*]benzimidazol, compuesto VI.

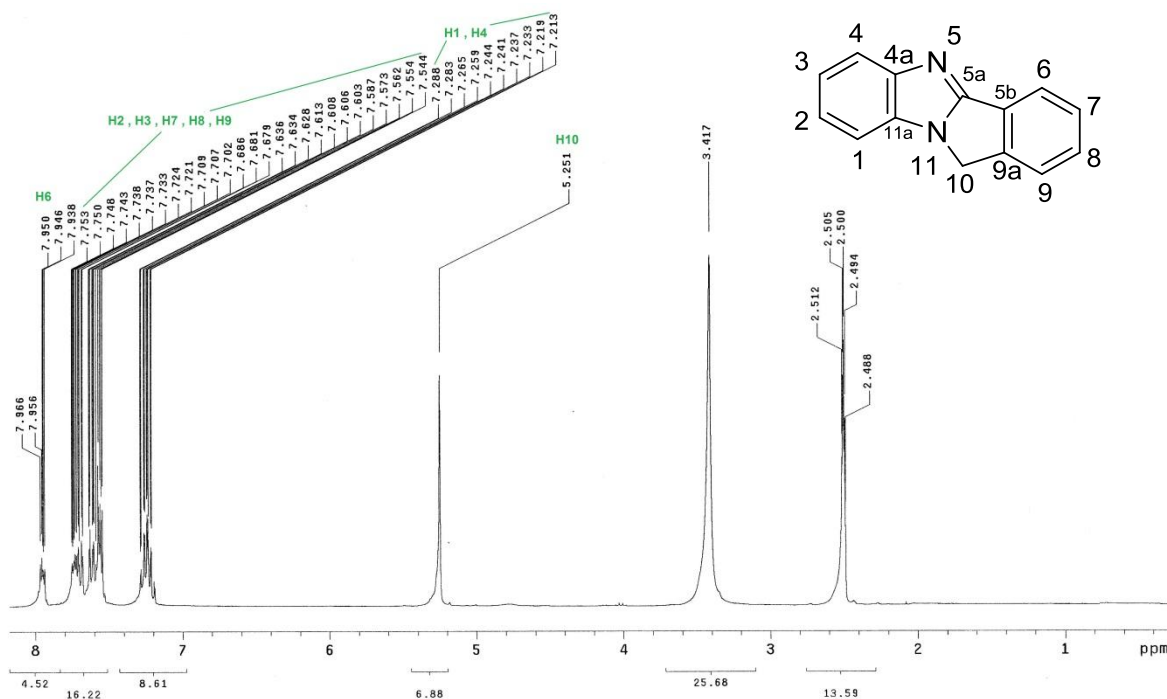
En el espectro de IR (Espectro 6a) se observan bandas correspondientes a las vibraciones de los enlaces: C=C en compuestos aromáticos en  $2922.72\text{ cm}^{-1}$ ; C=N en  $1620.99\text{ cm}^{-1}$ , la banda que se observa en  $1450.60\text{ cm}^{-1}$  es indicativa para un grupos  $\text{CH}_2$ .



Espectro 6a. Espectro de infrarrojo de 10*H*-isoindolo[1,2-*a*]benzimidazol, (VI).

La RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 6b) muestra desplazada hacia campo alto: una señal simple en 5.25 ppm la cual integra para dos hidrógenos que corresponden a H10.

Desplazadas hacia campos bajos se encuentran las señales de los sistemas aromáticos: en 7.96 – 7.93 una señal que integra para un hidrógeno, H6; entre 7.75 y 7.54 un multiplete que integra para cinco hidrógenos: H2, H3, H7, H8 y H9. Finalmente en 7.28 – 7.21 se observa un multiplete más que corresponde a H1 y H4.

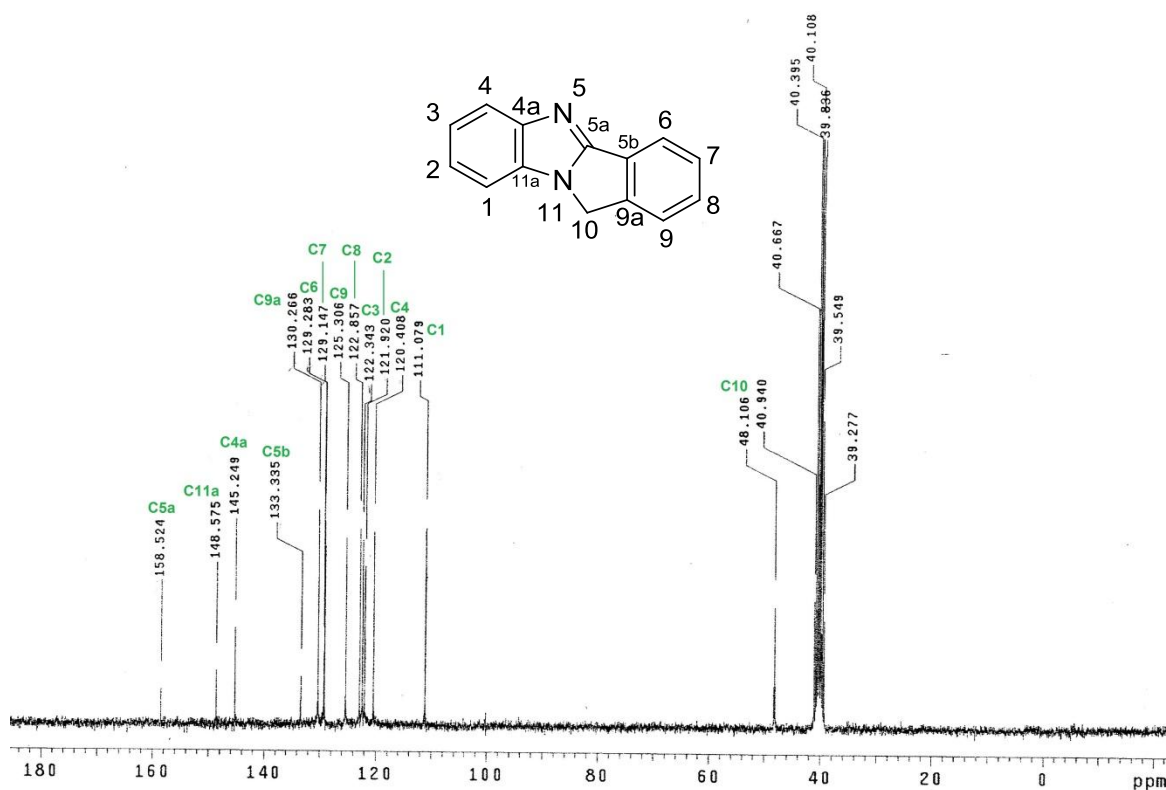


Espectro 6b. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 10H-isoindolo[1,2-a]benzimidazol, VI.



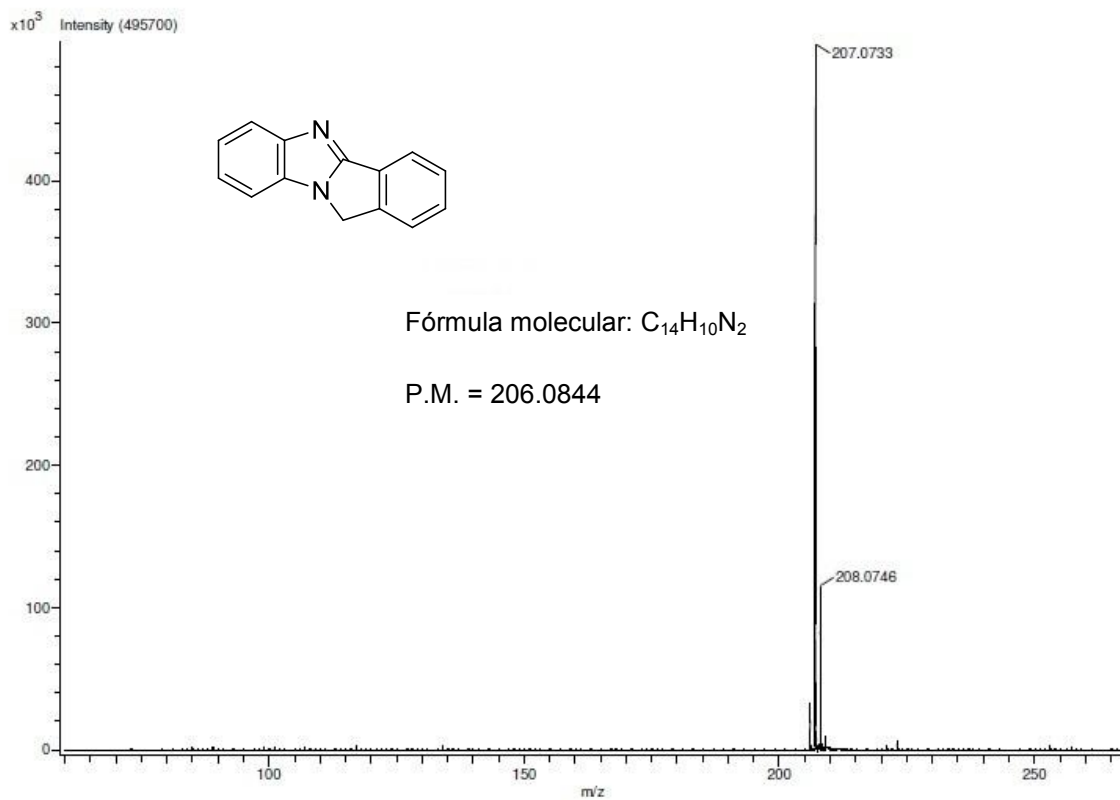
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Espectro 6c) se observan 14 señales, número de átomos de carbono en la molécula. En campos altos se encuentra la señal característica del grupo metileno en 48.1 ppm perteneciente a C10.

A campos bajos se observan: primero las señales de los carbonos cuaternarios unidos a nitrógeno, C5a, C11a y C4a en 158.5, 148.5 y 145.2 ppm, respectivamente. En 133.3 y 130.2 ppm están los otros carbonos cuaternarios, C5b y C9a. Finalmente entre 129.2 y 111.0 ppm se encuentran los carbonos restantes de los sistemas aromáticos C6, C7, C9, C8, C3, C2, C4 y C1.



Espectro 6c. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 10H-isoindolo[1,2-a]benzimidazol, (VI).

El espectro de masas realizado por la técnica DART (Espectro 6d), muestra un pico en  $m/z$  207.0733, correspondiente a  $[M+1]^+$ .



Espectro 6d. Espectro de masas de 10H-isoindolo[1,2-*a*]benzimidazol, (VI).

## **8. CONCLUSIONES**

- Se logró la síntesis de tres benzimidazoles 1,2-disustituidos a partir de *o*-fenilendiamina y aldehídos arílicos con surfactantes como medio de reacción.
- Fue posible la obtención de dos benzimidazoles 2-sustituidos a partir de *o*-fenilendiamina y dialdehídos arílicos con surfactantes como medio de reacción.
- Se encontró que la reacción entre *o*-fenilendiamina y el ftalaldehído con surfactantes como medio de reacción, proporciona la síntesis de un isoindolobenzimidazol.
- Se estableció que los surfactantes SDS y SDBS que se utilizaron en la reacción no tienen una diferencia importante en cuanto a la selectividad y rendimientos obtenidos de los productos.
- Las reacciones con benzaldehído y 2-metoxibenzaldehído que dieron como productos benzimidazoles 1,2-disustituidos, mostraron mayor selectividad hacia éstos que hacia los benzimidazoles 2-sustituidos.
- Los benzimidazoles 2-sustituidos son compuestos relativamente novedosos, pues se tiene poca o nula información de ellos; además, son de gran importancia en la síntesis orgánica pues al tener un grupo aldehído libre dan pie a ser utilizados como materia prima de moléculas más grandes como los indoles.
- La reacción con ftalaldehído es una nueva alternativa a los procesos ya utilizados para la síntesis de isoindolobenzimidazoles.
- Las soluciones de surfactantes son una opción viable para la síntesis orgánica dentro del contexto de la Química Verde.

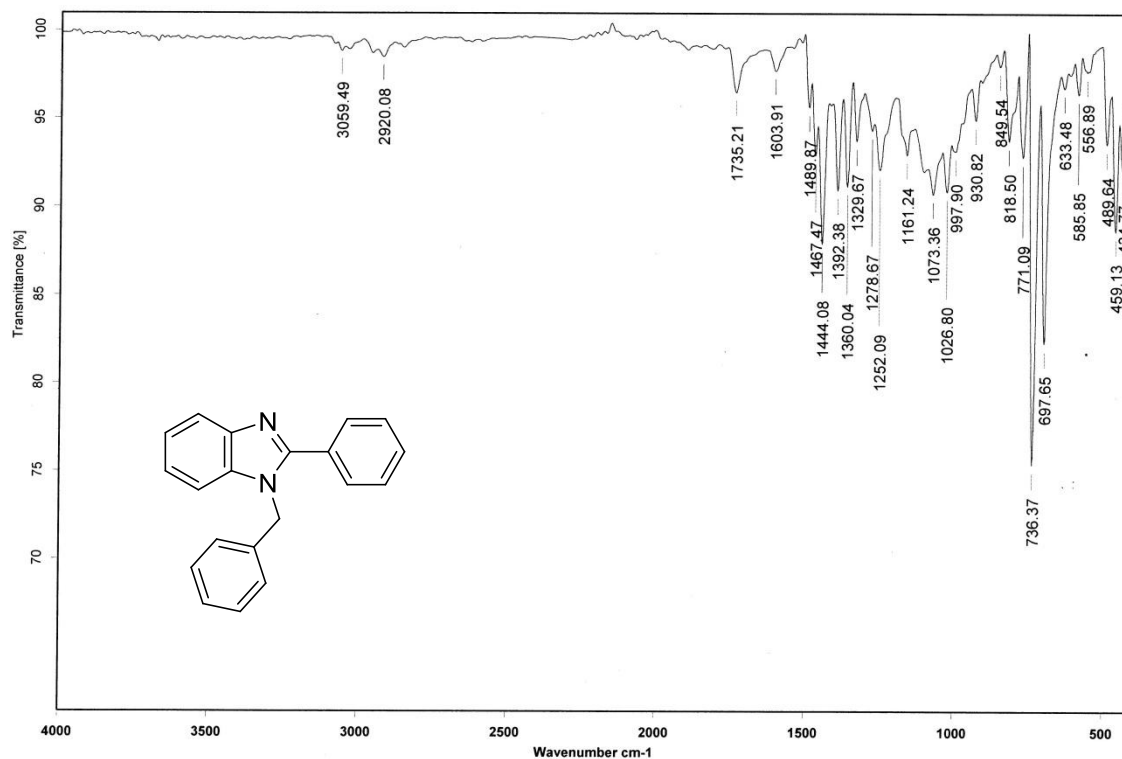
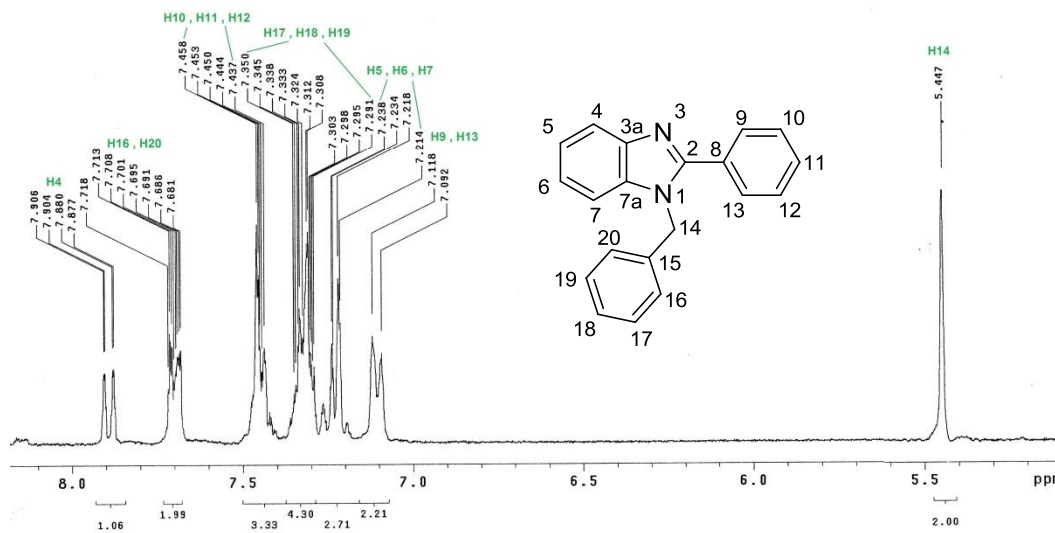
## 9. REFERENCIAS

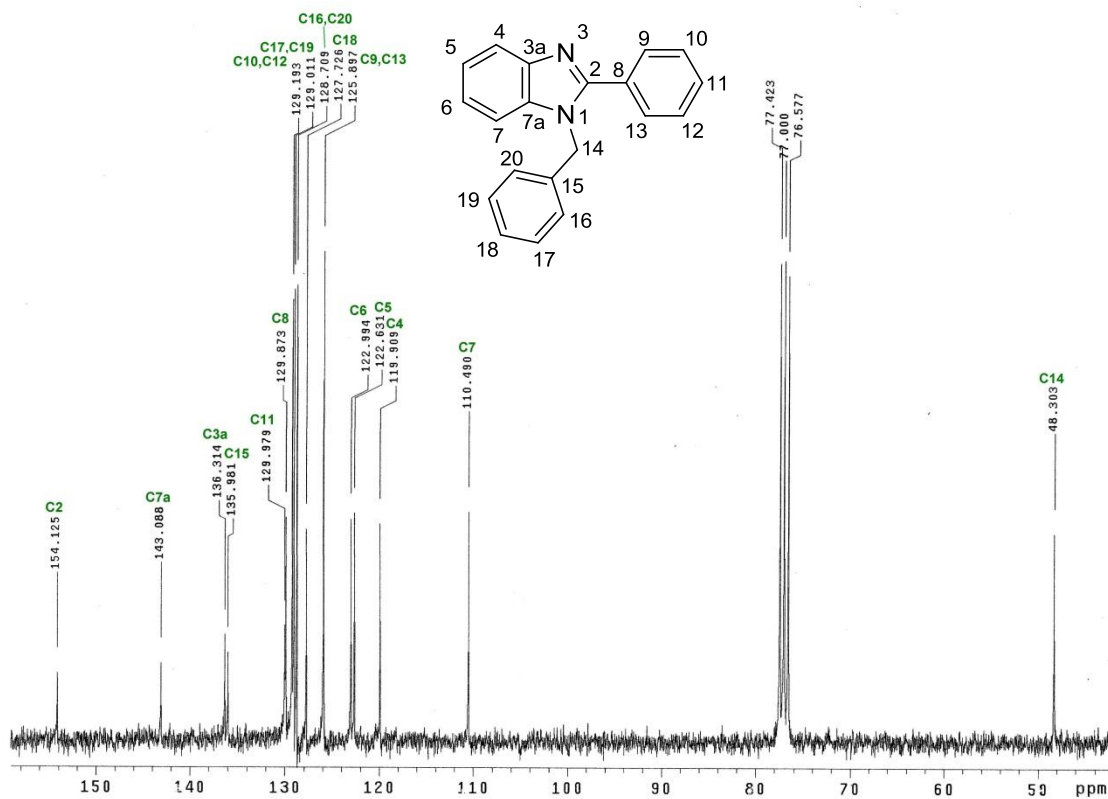
- <sup>1</sup> [http://www.epa.gov/greenchemistry/pubs/epa\\_gchtm](http://www.epa.gov/greenchemistry/pubs/epa_gchtm) (Consultado 18 Junio 2014)
- <sup>2</sup> Anastas, P.; Warner, J., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Nueva York, **1998**.
- <sup>3</sup> Zana, R., *Dynamics of surfactant self-assemblies: micelles, microemulsions, vesicles, and lyotropic phases*, CRC Press, Boca Raton, **125, 2005**.
- <sup>4</sup> McBain, J., *Colloid Science*, D.C Heath, Boston, **1950**.
- <sup>5</sup> Phillips, J., *Trans. Faraday Soc.* **1995**, 561.
- <sup>6</sup> Galán, J., *Influencia de la temperatura en las propiedades micelares de sales cuaternarias de amonio en disolución acuosa*, Tesis de doctorado, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, **2007**.
- <sup>7</sup> Atkins, P.; de Paula, J., *Química Física*, 8 Ed, Médica Panamericana, Buenos Aires, **2008**.
- <sup>8</sup> Salager, J.; Fernández, A., *Surfactantes*, Universidad de los Andes, **2004**.
- <sup>9</sup> Latorre, R.; López-Barneo, J.; Bezanilla, F.; Llinás, R., *Biofísica y fisiología celular*, Universidad de Sevilla, Sevilla, **1996**.
- <sup>10</sup> Pal, A.; Chaudhary, S., *Fluid Phase Equilib.*, **2014**, 372, 100.
- <sup>11</sup> [http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Sigma/Instructions/detergent\\_selection\\_table.Par.0001.File.tmp/detergent\\_selection\\_table.pdf](http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Sigma/Instructions/detergent_selection_table.Par.0001.File.tmp/detergent_selection_table.pdf) (Consultado 23 Septiembre 2014)
- <sup>12</sup> Yang, K.; Lihong, Z.; Xing, B., *Environ. Sci. Technol.*, **2006**, 40, 4274.
- <sup>13</sup> Azum, N.; Abdul, M.; Asiri, A.; Alamry, K.; Marwani, H., *J. Disper. Sci. Technol.*, **2014**, 35, 358.
- <sup>14</sup> Zhong, J.; Li, J.; Feng, F.; Lu, Y.; Zeng, J.; Hu, W.; Tang, Z., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2012**, 357, 101.

- <sup>15</sup> Wei, H.; Shen, Q.; Zhao, Y.; Zhou, Y.; Wang, D.; Xu, D., *J. Cryst. Growth*, **2005**, 279, 439.
- <sup>16</sup> McMurry, J., *Química Orgánica*, Thomson, México D.F., **2005**.
- <sup>17</sup> Jerez, G.; Kaufman, G.; Prystai, M.; Schenkeveld, S.; Donkor, K., *J. Sep. Sci.*, **2009**, 32, 1087.
- <sup>18</sup> Saify, Z.; Azim, M.; Ahmad, W.; Nisa, M.; Golberg, D.; Hussain, S.; Akhtar, S.; Arayne, A.; Oksman, A.; Khan, I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 1282.
- <sup>19</sup> Ndakala, A.; Gessner, R.; Gitari, P.; October, N.; White, K.; Hudson, A.; Fakorede, F.; Schackelford, D.; Kaiser, M.; Yeates, C.; Charman, S.; Chibale, K., *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 4581.
- <sup>20</sup> Bonifas, I., *Síntesis de benzimidazoles por catálisis heterogénea*, Tesis de Licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, México, **1997**.
- <sup>21</sup> Roth, T.; Morningstar, M.; Boyer, P.; Hughes, S.; Buckheit, R.; Michejda, C., *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 4199.
- <sup>22</sup> Phillips, M., *J Chem. Soc.*, **1931**, 1143.
- <sup>23</sup> Shriner, R.; Upson, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63, 2277.
- <sup>24</sup> Wrigth, J., *Chem. Rev.*, **1951**, 48, 397.
- <sup>25</sup> Yurttaş, L.; Demirayak, Ş.; Çiftçi, G.; Yıldırım, Ş.; Kaplancıklı, Z., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2013**, 000, 1.
- <sup>26</sup> Porcari, A.; Devivar, R.; Kucera, L.; Drach, J.; Townsed, L. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1252.
- <sup>27</sup> Ries, U.; Mihm, G.; Narr, B.; Hasselbach, K.; Wittneben, H.; Entzeroth, M.; Meel, J.; Wienen, W.; Huel, N., *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 4040.
- <sup>28</sup> Roth, T.; Morningstar, M.; Boyer, P.; Hughes, S.; Buckheit, R.; Michejda, C., *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 4199.
- <sup>29</sup> Morningstar, M.; Roth, T.; Farnsworth, D.; Smith, M.; Watson, K.; Buckheit, R.; Das, K.; Zhang, W.; Arnold, E.; Julias, J.; Hughes, S.; Michejda, C., *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 4003.

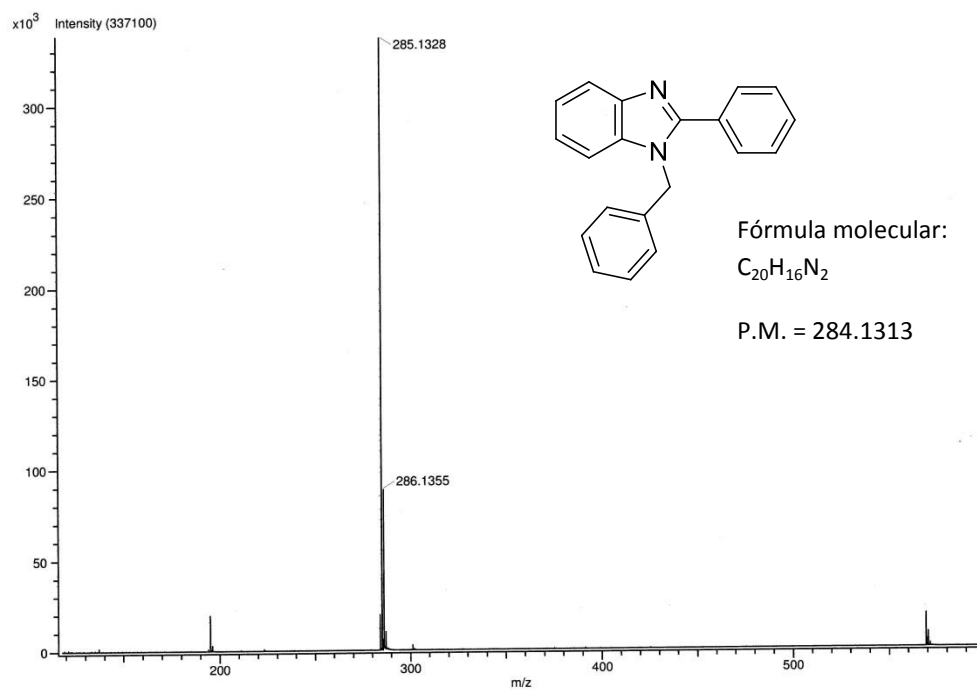
- <sup>30</sup> Takeuchi, K.; Bastian, J.; Gifford-Moore, D.; Harper, R.; Miller, S.; Mullaney, J.; Sall, D.; Smith, G.; Zhang, M.; Fisher, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 2347.
- <sup>31</sup> Göker, H.; Özden, S.; Yildiz, S.; Boykin, D., *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 1062.
- <sup>32</sup> Subba Rao, N.; Ratnam, C., *Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A*, **1956**, *43*, 173.
- <sup>33</sup> Kiumars, B.; Khodaei, M.; Nejati, A. *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1237.
- <sup>34</sup> Perumal, S.; Mariappan, S.; Selvaraj, S., *ARKIVOC*, **2004**, viii, 46.
- <sup>35</sup> Pretsch, E., Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W., *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*, Alhambra, Madrid, **1980**.
- <sup>36</sup> Xue, D.; Long, Y., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4727.

## 10. APÉNDICE

Espectro 1a. Espectro de infrarrojo de 1-bencil-2-fenil-1*H*-benzimidazol, (I).Espectro 1b. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de 1-bencil-2-fenil-1*H*-benzimidazol, (I).

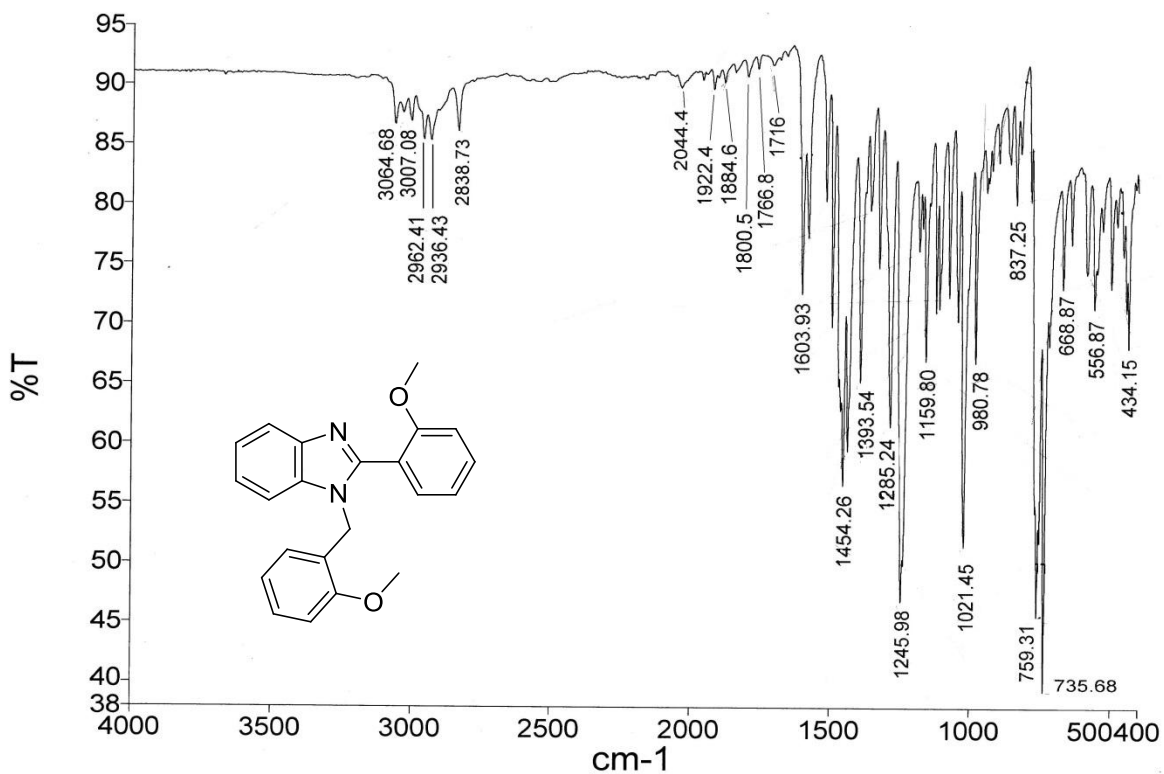


Espectro 1c. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-bencil-2-fenil-1*H*-benzimidazol, (I).

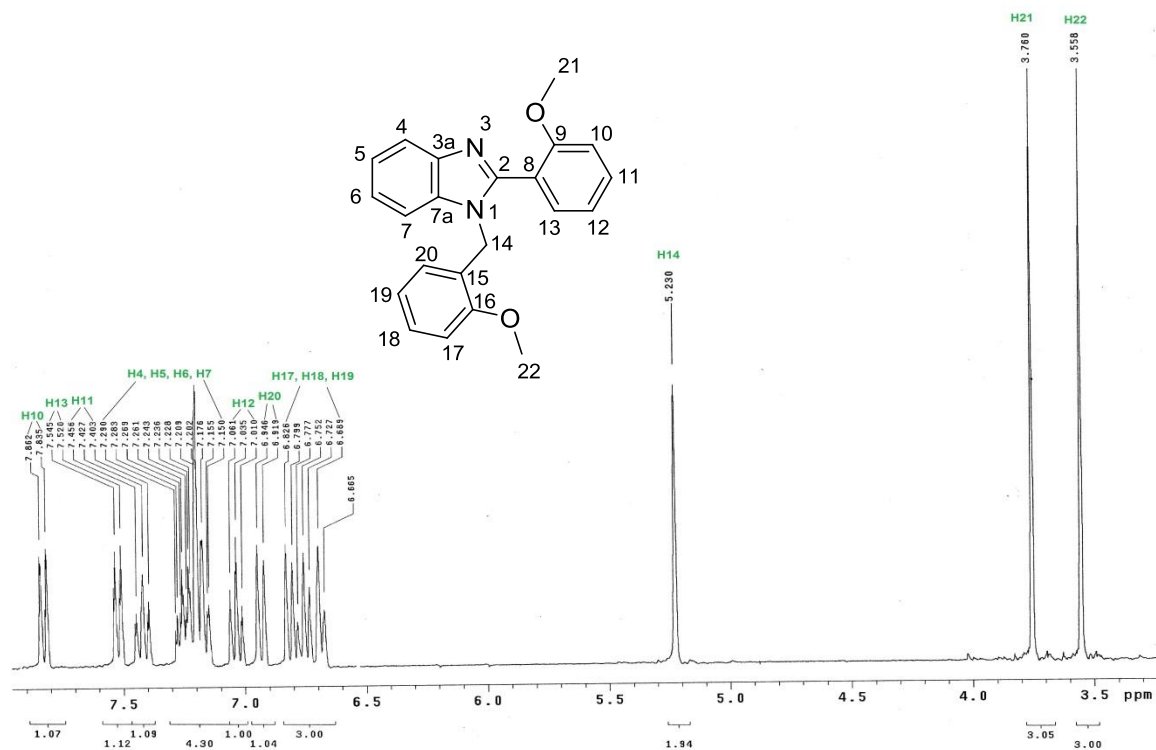


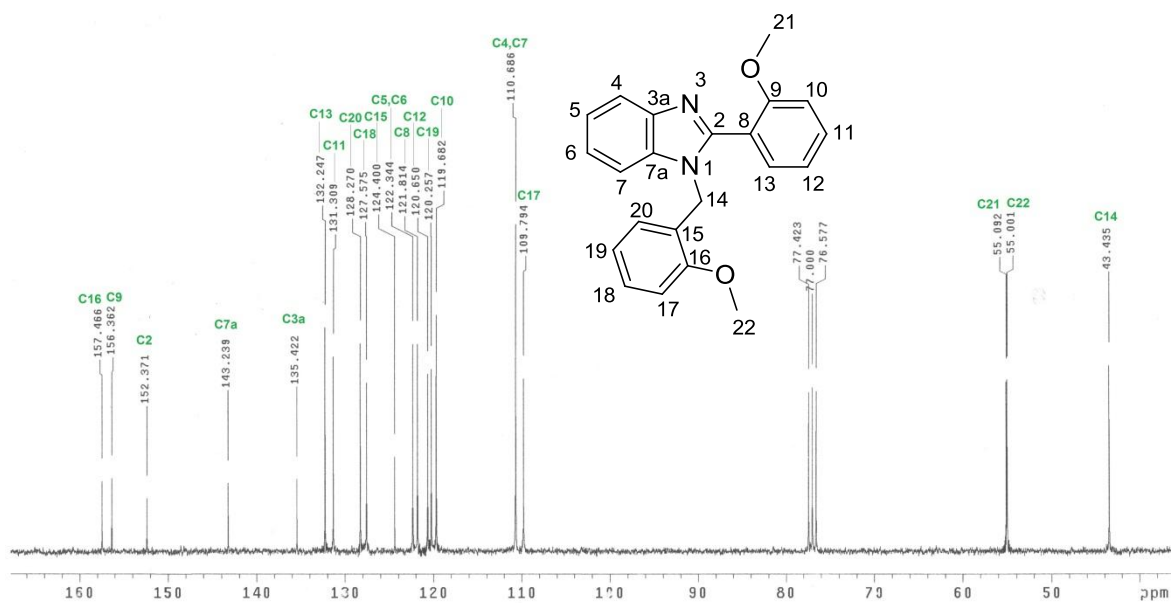
Espectro 1d. Espectro de masas de 1-bencil-2-fenil-1*H*-benzimidazol ,(I).



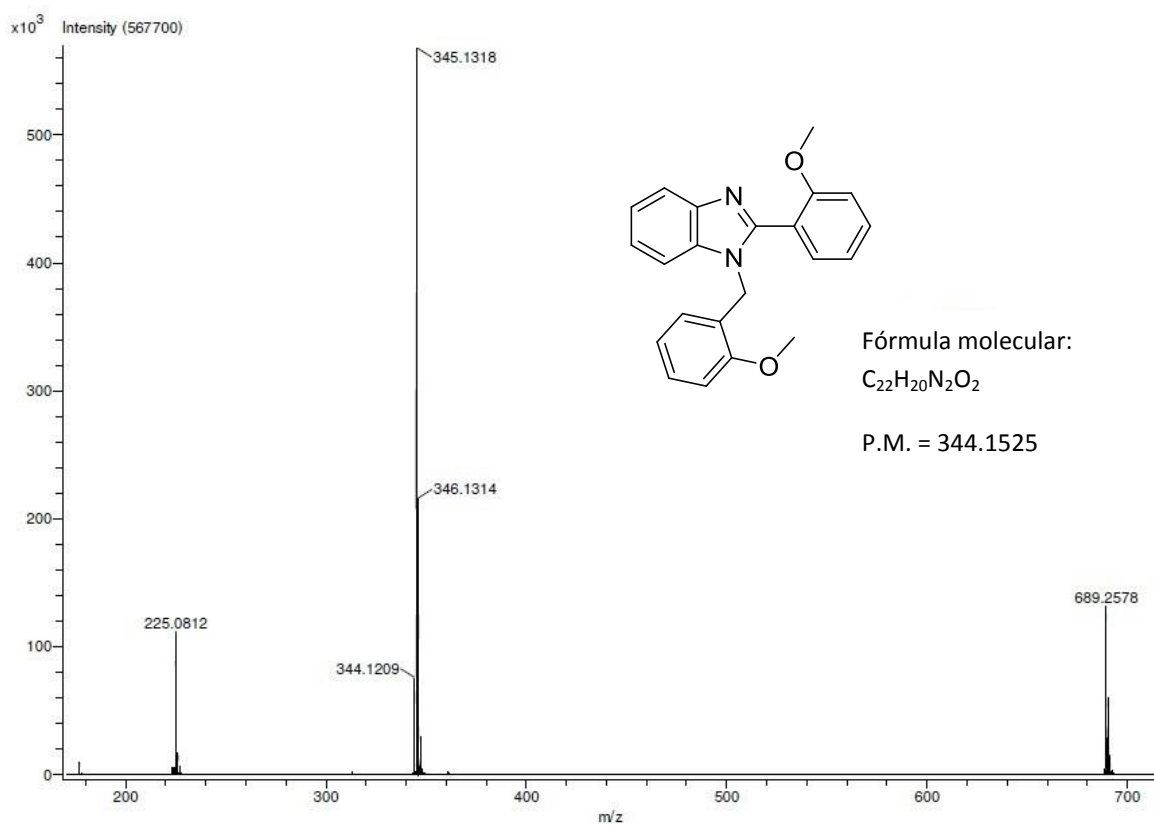


Espectro 2a. Espectro de infrarrojo de 1-(2-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1H-benzimidazol, (II).

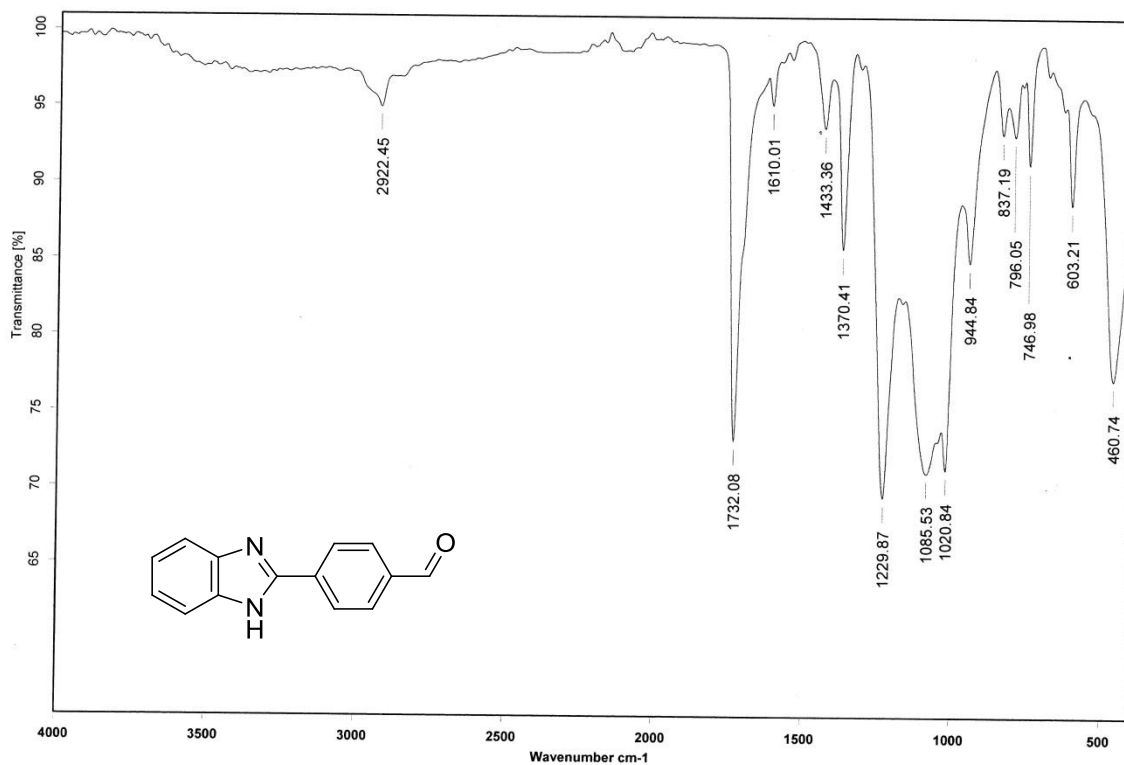
Espectro 2b. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de 1-(2-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1H-benzimidazol, (II).



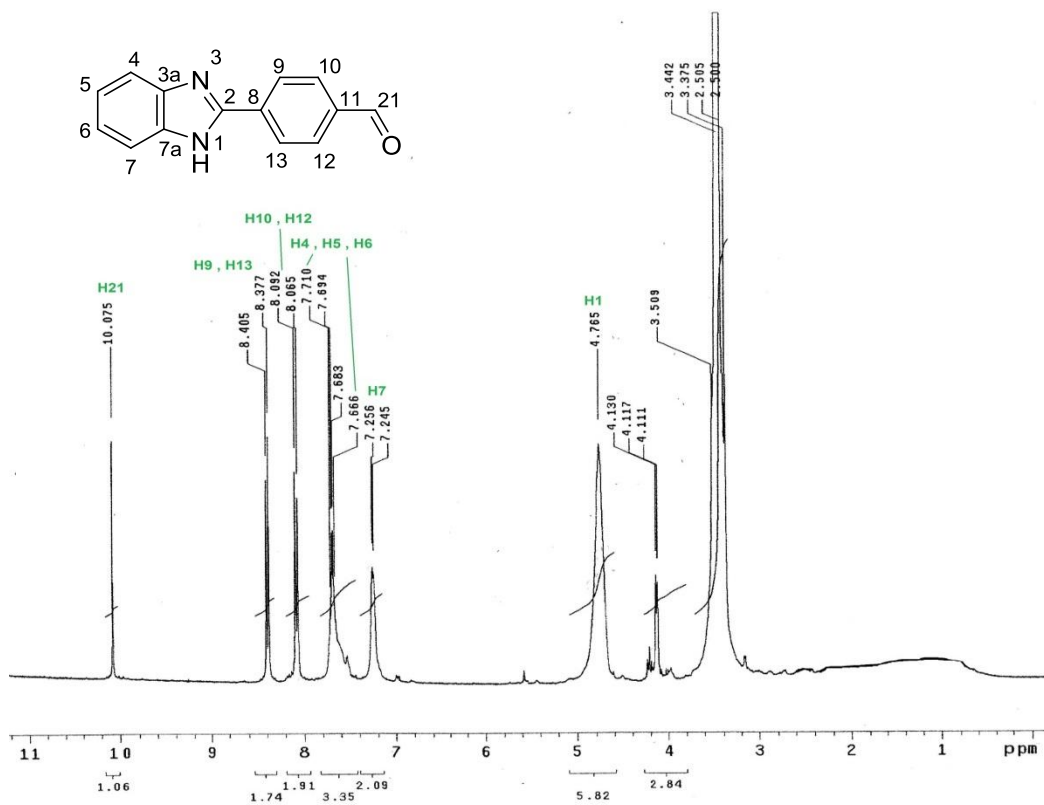
Espectro 2c. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-(2-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1H-benzimidazol, (II).



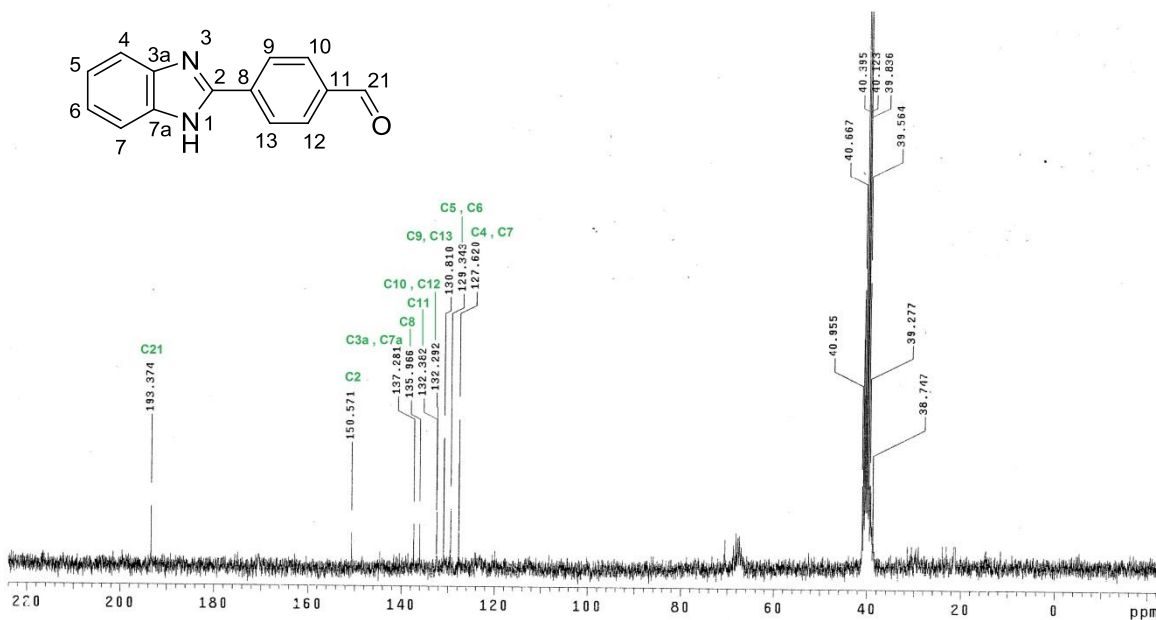
Espectro 2d. Espectro de masas de 1-(2-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-1H-benzimidazol, (II).



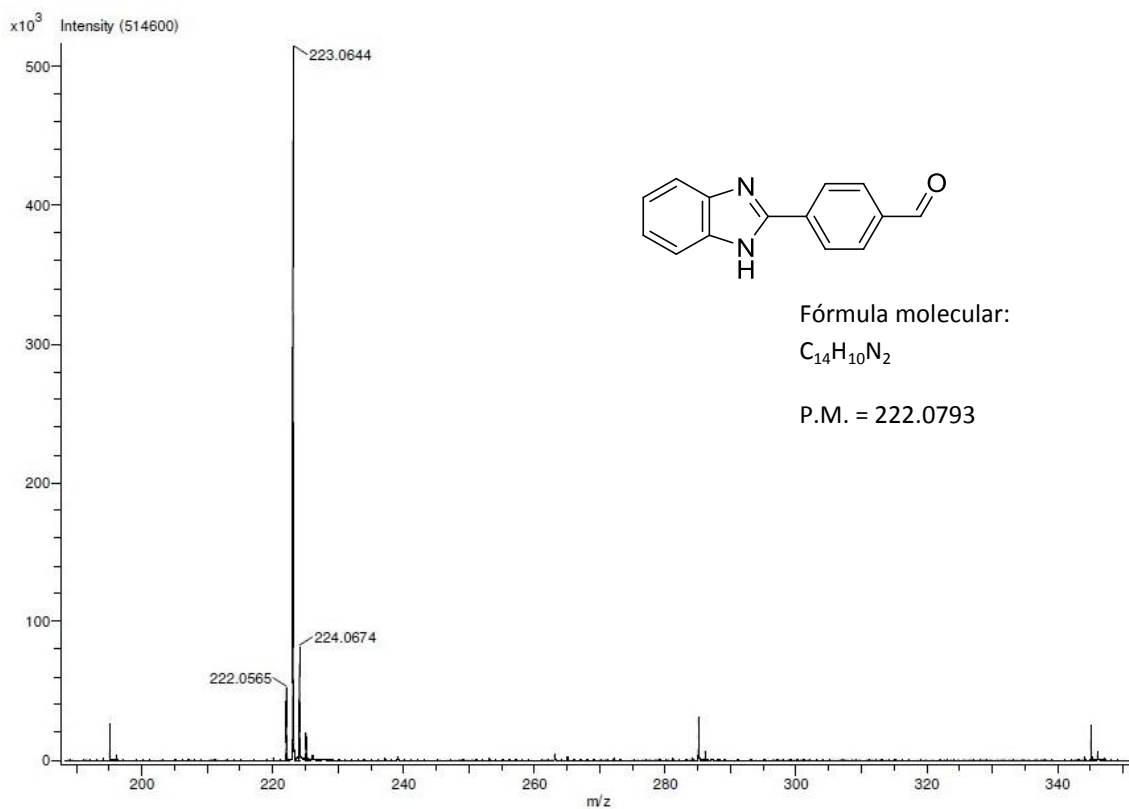
Spectro 4a. Espectro de infrarrojo de 2-(4-formilfenil)-1H-benzimidazol, (IV).



Spectro 4b. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 2-(4-formilfenil)-1H-benzimidazol, (IV).



Espectro 4c. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 2-(4-formilfenil)-1H-benzimidazol, (IV).



Espectro 4d. Espectro de masas de 2-(4-formilfenil)-1H-benzimidazol, (IV).