

22
283



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE ANALOGOS DEL TRICLABENDAZOL
CON ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA POTENCIAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

AGUSTIN CASIMIRO GARCIA

MEXICO, D. F.

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





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 está 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.

JURADO ASIGNADO



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

Presidente	Prof. María Luisa García Padilla
Vocal	Prof. Ofelia Espejo González
Secretario	Prof. Rafael Castillo Bocanegra
1er. Suplente	Prof. Elia Brosla Naranjo Rodríguez
2do. Suplente	Prof. Alicia Hernández Campos

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE FARMACIA, DIVISIÓN DE BIOQUIMICA Y FARMACIA,
FACULTAD DE QUIMICA, U.N.A.M.

ASESOR DE TESIS

Dr. Rafael Castillo Bocanegra

ASESOR TECNICO

M. en C. Alicia Hernández Campos

SUSTENTANTE

Agustín Casimiro García

Dios:

"Tu me diste la fuerza y la sabiduría necesarias para cerrar este primer ciclo de mi vida. En tu honor es este trabajo y todos los exitos logrados a lo largo de mi carrera"

Gracias Dios.

**A mis Padres, Apolonio y Maria de los Angeles,
A mis hermanas, Maria Cristina y Maria Eugenia,
Por todo el cariño, apoyo, ayuda, comprensión
y todo el impulso que me dieron para llegar al final,**

Muchísimas gracias.

Adriana:

**Con tu amor y paciencia me ayudaste
a salir adelante en los momentos
más difíciles,
Tu compañía fue indispensable para
llegar a la meta,
Por todo eso y por todo lo demás,**

Mil gracias Amor.

Para tí Dr. Rafael Castillo, por toda tu ayuda,
paciencia y comprensión, pero sobre todo por
tu amistad.

Para tí Alicia, por haberme guiado y tenido
paciencia, y además, entregado tu amistad.

Para todos mis compañeros del laboratorio,
Francisco, Remedios, Alfonso A., Dora, Rebeca,
Alfonso L., la señora Vicky y Aarón,
por su ayuda y su amistad.

Para todos mis amigos de la carrera: Susi,
Martha, Lupita, Vero R., Claudia, Dea, Vero A.,
Euclides, Pili y Liz, por su amistad y apoyo.

Para todos mis amigos: Germán, Eugenio, Raúl,
Jorge, Bernardo, Oscar, Wilson, Julián, Jaime, Juan
Carlos, Fidelmar y muchos más,
por haberme hecho más felices estos años.

Para los profesores de IR, RMN y Masas,
Graciela Chávez, Marisela Gutiérrez,
Alejandrina Acostas y Georgina Duarte,
por su ayuda en la parte espectroscópica.

Para la DGAPA y el Subprograma 127, por su
apoyo económico para finalizar la licenciatura.

Para todos ellos
muchísimas gracias

CONTENIDO

	pág.
Resumen	i
1. Introducción y objetivos	1
2. Generalidades	4
3. Desarrollo del trabajo experimental	8
3.1. Diseño y síntesis de análogos del triclabendazol 1-metilados	8
3.1.1. Síntesis de los análogos 1-metilados del triclabendazol con cloro en posición 5 (10 y 11).	8
3.1.2. Ruta de preparación de los análogos del triclabendazol con cloro en posición 6 (29 y 30)	12
4. Resultados	18
5. Discusión y conclusiones	21
6. Parte experimental	24
6.1. Instrumentación	24
6.2. Cromatografía	24
6.3. Sistemas eluyentes	24
6.4. 2,4,5-Tricloronitrobenceno (2)	26
6.5. 4,5-Dicloro-2-nitro-N-metilanilina (3)	27
6.6. 4-Cloro-5-(2-naftoxi)-2-nitro-N-metilanilina (4)	27
6.7. 4-Cloro-5-(1-naftoxi)-2-nitro-N-metilanilina (5)	28
6.8. 2-Amino-4-cloro-5-(2-naftoxi)-N-metilanilina (6)	29
6.9. 2-Amino-4-cloro-5-(1-naftoxi)-N-metilanilina (7)	30

6.10. 5-Cloro-2-mercapto-1-metil-6-(2-naftoxi)bencimidazol (8)	32
6.11. 5-Cloro-2-mercapto-1-metil-6-(1-naftoxi)bencimidazol (9)	32
6.12. 5-Cloro-1-metil-2-metil-6-(2-naftoxi)bencimidazol (10)	33
6.13. 5-Cloro-1-metil-2-metil-6-(1-naftoxi)bencimidazol (11)	34
6.14. 3-Cloro-4-(2-naftoxi)nitrobenzeno (13)	35
6.15. 3-Cloro-4-(1-naftoxi)nitrobenzeno (14)	36
6.16. 3-Cloro-4-(2-naftoxi)anilina (15)	36
6.17. 3-Cloro-4-(1-naftoxi)anilina (16)	37
6.18. 3-Cloro-4-(2-naftoxi)acetanilida (17)	38
6.19. 3-Cloro-4-(1-naftoxi)acetanilida (18)	39
6.20. 5-Cloro-4-(2-naftoxi)-2-nitroacetanilida (19)	39
6.21. 5-Cloro-4-(1-naftoxi)-2-nitroacetanilida (20)	40
6.22. 5-Cloro-4-(2-naftoxi)-2-nitro-N-metilacetanilida (21)	41
6.23. 5-Cloro-4-(1-naftoxi)-2-nitro-N-metilacetanilida (22)	42
6.24. 5-Cloro-4-(2-naftoxi)-2-nitro-N-metil-anilina (23)	43
6.25. 5-Cloro-4-(1-naftoxi)-2-nitro-N-metil-anilina (24)	44
6.26. 2-Amino-5-cloro-4-(2-naftoxi)-N-metil-anilina (25)	45
6.27. 2-Amino-5-cloro-4-(1-naftoxi)-N-metil-anilina (26)	47
6.28. 6-Cloro-2-mercapto-1-metil-5-(2-naftoxi)bencimidazol (27)	47
6.29. 6-Cloro-2-mercapto-1-metil-5-(1-naftoxi)bencimidazol (28)	49
7. Espectros	51
8. Bibliografia	71

RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de dos nuevos derivados del benzimidazol, con estructuras análogas al triclabendazol, el cual se usa para el tratamiento de la fasciolosis. Los compuestos sintetizados son: 5-Cloro-1-metil-2-metilthio-6-(2-naftoxi)benzimidazol (10), 5-Cloro-1-metil-2-metilthio-6-(1-naftoxi)benzimidazol (11). Además se describe el trabajo experimental realizado con el objetivo de obtener otros dos análogos: 6-Cloro-1-metil-2-metilthio-5-(2-naftoxi)benzimidazol (29) y 6-Cloro-1-metil-2-metilthio-5-(1-naftoxi)benzimidazol (30). Estos dos análogos no fueron obtenidos.

Para la preparación de los compuestos anteriores se partió del 1-naftol o del 2-naftol y de derivados clorados apropiados del nitrobenzeno. Los compuestos preparados, así como los intermediarios que les dieron origen, fueron identificados por métodos espectroscópicos de IR, RMN y Masas.

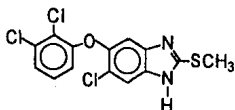
Abstracts

In this thesis is described the synthesis of two new derivatives of benzimidazole. The structures of the new compounds are analogous to that of Triclabendazole, which is used in the treatment of liver Flukes. The new compounds 5-Chloro-1-methyl-2-methylthio-6-(2-naphthoxy)benzimidazole (10); 5-Chloro-1-methyl-2-methylthio-6-(1-naphthoxy)benzimidazole (11) were prepared from 1-naphthol or 2-naphthol and appropriated chloronitrobenzenes. In this thesis is also described the synthetic work which was carried out to get another two derivatives of benzimidazole: 6-Chloro-1-methyl-2-methylthio-5-(2-naphthoxy)benzimidazole (29) and 6-Chloro-1-methyl-2-methylthio-5-(1-naphthoxy)benzimidazole (30). These compounds were not obtained. The identification of the final products and their intermediates was done by IR, NMR and Mass Spectroscopy.

1.- INTRODUCCION Y OBJETIVOS

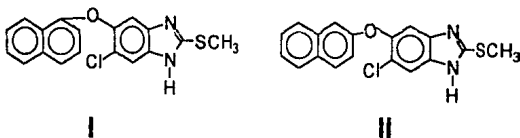
1.1 Introducción

La fasciolosis es una de las enfermedades parasitarias que más pérdidas causa a la ganadería, ya que el rendimiento en leche, carne y pieles se ve severamente afectado por los estragos que causa el tremátodo parásito *Fasciola hepatica*, al alojarse en el hígado del ganado vacuno, caprino y ovino. Investigaciones encaminadas a encontrar nuevos fasciolicidas llevaron a la compañía Ciba-Geigy, en el año de 1978, al Triclabendazol¹, un bencimidazol sustituido en las posición 2 con un grupo metilíio; en 5(6) con un grupo 2,3-diclorofenoxi y en 6(5) con un cloro



Triclabendazol

Considerando que el sustituyente 2,3-diclorofenoxi tiene un equivalente isostérico en el grupo naftoxi, se prepararon dos nuevos bencimidazoles¹⁸ con el grupo 1-naftoxi (I) o 2-naftoxi (II) en vez del 2,3-diclorofenoxi del triclabendazol.

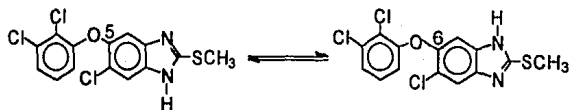


Las pruebas de actividad fasciolicida "in vitro", de los compuestos (I) y (II), sobre metacercarias de *Fasciola hepatica*, mostraron que ambos compuestos son eficaces a una concentración de 9.09 µg/ml; interesante de notar, es que el compuesto (I) también causó lisis de las metacercarias ⁴.

Estos estudios indican que para tener una actividad fasciolicida se requiere de un anillo de bencimidazol sustituido en 2 con un grupo metilíio, en

6(5) con un cloro y en 5(6) con un grupo fenoxi, el cual puede ser reemplazado por un grupo naftoxi.

Considerando que el Triclabendazol, al igual que los compuestos (I) y (II) pueden existir como mezclas tautoméricas, lo cual se aprecia en las estructuras siguientes, surge la incertidumbre sobre cual tautómero es el activo, aquel con el sustituyente arilo en 5 o el otro con dicho sustituyente en 6.



Tautómeros del Triclabendazol

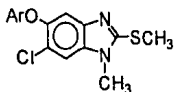


Tautómeros de I y II

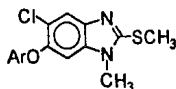
Por otro lado, los estudios sobre estructura-actividad fasciolicida de los análogos de triclabendazol¹, no comprenden la importancia del hidrógeno en la posición 1 del anillo del benzimidazol, lo mismo se podría decir de los compuestos (I) y (II).

1.1.-Objetivos

Para tener más información sobre los requerimientos estructurales para la acción fasciolicida y determinar la importancia del hidrógeno en la posición 1 del benzimidazol en los compuestos (I) y (II), se diseñaron los compuestos 10,11, 29 y 30, los cuales son análogos de I y II con un grupo metilo en la posición 1 del anillo benzimidazólico



10, 11



29,30

Ar=2-naftoxi en 10 y 29

Ar=1-naftoxi en 11 y 30

a) El objetivo principal de esta tesis es la síntesis de los compuestos 10,11,29 y 30, para poder someterlos, posteriormente, a pruebas de actividad biológica, "in vitro" e "in vivo" contra *Fasciola hepatica* y otros helmintos.

b) Mediante la realización de este trabajo experimental se espera adquirir conocimientos y experiencia en la obtención de nuevas moléculas de interés farmacéutico

2.- GENERALIDADES

Los antihelmínticos son fármacos usados para combatir cualquier tipo de enfermedades parasitarias originadas por gusanos, llamados científicamente helmintos. Estos compuestos actúan ya sea por destrucción de los helmintos o bien, expulsándolos de los pacientes enfermos². La mayoría de las infestaciones por helmintos son adquiridas por contacto con: a) animales infectados, b) tierra contaminada con excrementos humanos o de animales, c) agua infectada con cercarias y d) ingestión de carne contaminada³. Las helmintiasis son las enfermedades parasitarias más extendidas y comunes en el mundo. Las estadísticas muestran que un tercio de la población humana sufre de ese tipo de enfermedades, y en muchos casos son infecciones múltiples. Algunas de estas infecciones pueden pasar inadvertidas, en cuyo caso se llega a establecer una relación entre el huésped y el parásito que puede durar durante años, pero también existen otras en las cuales se puede provocar debilitamiento, anemia o hasta la muerte del huésped. Además estas enfermedades provocan fuertes daños económicos en la ganadería, ya que los animales domésticos son vulnerables a las enfermedades helmínticas.

La ruta a seguir para dirigir el tratamiento para combatir las helmintiasis debe tomar en cuenta varios factores : a) la naturaleza del parásito; b) el ciclo de vida del helminto; c) el huésped intermedio; d) el vector mediante el cual se disemina el parásito; e) el sitio de infección; f) el huésped definitivo y g) los fármacos que serán usados en la quimioterapia^{2,3}.

Los fármacos usados como antihelmínticos tienen diferentes mecanismos de acción y en varios casos un fármaco puede actuar por uno o varios de ellos. Los mecanismos de acción hasta ahora determinados para los agentes antihelmínticos son: a) acción directa, causando narcosis, parálisis o muerte del helminto; b) acción irritante, quemando los tejidos del parásito; c) acción mecánica, causando alteraciones en el parásito que lo fuerzan a migrar a sitios donde puede ser destruido por fagocitosis; d) inhibición de ciertas enzimas; e) interferencia con el metabolismo del helminto; f) inhibición de la biosíntesis de ácidos nucleicos y g) actuando como antagonistas metabólicos².

Para el tratamiento de las helmintiasis se han empleado, a través del tiempo, muchos compuestos con gran diversidad en sus estructuras moleculares. Dentro de los que más se han utilizado se encuentran : los compuestos con antimonio (tartar emético); compuestos tricíclicos con cadenas de dialquilamino (Iucantona e hicanatona); dihidroisoquinolinas (prazicuantel); hidrocarburos halogenados (CCl₄, hexacloroetano); fenoles y bisfenoles

halogenados (hexaclorofeno); salicilanilidas halogenadas (oxaclozanida); fenoxialcanos (dianfenetide); bencimidazoles (tiabendazol); piperazinas (dietilcarbamazina) e imidazoles (metronidazol)⁶. Las estructuras de estos compuestos se encuentran en la figura I.

La necesidad de un antihelmíntico con un amplio intervalo de acción antiparasitaria, alto grado de eficacia, buen margen de seguridad y versatilidad en la administración, apuntó las investigaciones hacia los derivados del bencimidazol⁵.

El bencimidazol es uno de los compuestos más viejos y conocidos, y su núcleo ha sido reconocido como base para la construcción de moléculas que poseen un amplio espectro de actividades biológicas, entre las más importantes son: antihelmíntica, antimicrobiana, pesticida, antineoplásica, etc. De ellas, la antihelmíntica es la que más se ha estudiado y la investigación se ha dirigido hacia el diseño y síntesis de fármacos de uso humano y veterinario

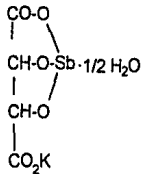
En 1961 se preparó el tiabendazol (ver fig. I) por primera vez, por el grupo Merck⁶. Este fármaco fue el resultado de la investigación de varios cientos de compuestos sustituidos del bencimidazol. El mebendazol (ver figura I) es otro de los bencimidazoles que fue introducido para el tratamiento de las infecciones por nemátodos, y fue el producto de las investigaciones de Brugmans y cols en 1971. Forma parte de un grupo de derivados bencimidazólicos que fueron desarrollados como antihelmínticos de uso humano y veterinario⁷.

También entre los bencimidazoles más recientes se encuentran el triclabendazol (ver fig I), que muestra gran eficiencia contra la *Fasciola hepatica* y que fue creado por la compañía Ciba-Geigy en 1978 bajo el nombre comercial de Fasinox⁸. Este fármaco presenta actividad contra fasciolas, tanto en edad adulta como larvaria, en borregos, cabras y bovinos. Se ha encontrado que el triclabendazol tiene efectividad del 97% contra fasciolas de 6 semanas a dosis de 5 a 10 mg/kg de peso, frente a fasciolas de doce semanas a dosis de 2.5 a 5 mg/kg de peso con una eficacia de 87% y contra fasciolas de dos semanas a dosis de 7.5 a 10 mg/kg de peso⁴. La importancia de encontrar nuevos agentes fasciolocidas radica en que este parásito provoca el 60% de las pérdidas en la ganadería de nuestro país y los fármacos con que se cuentan para su tratamiento provienen del extranjero, por lo que se busca encontrar rutas de síntesis de nuevos compuestos con alta eficacia y que puedan ser obtenidos con materias primas y tecnología nacional.

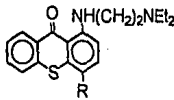
Algunos bencimidazoles, con excepción del mebendazol muestran el mismo mecanismo de acción, la inhibición de la enzima fumarato reductasa, probablemente mediante la interacción con una quinona endógena, bloqueando la formación de enlaces de alta energía (ATP), dando como resultado la parálisis muscular y subsecuente muerte del parásito.

El mebendazol y otros bencimidazoles actúan primariamente bloqueando el transporte de gránulos secretores y el movimiento de otros organelos subcelulares y de esta manera, causando una desaparición selectiva de los microtúbulos citoplasmáticos de las células intestinales y del tegumento de los parásitos susceptibles. En consecuencia, las sustancias secretadas se acumulan en el aparato de Golgi, la secreción de acetilcolinesterasa y absorción de glucosa trabajan disparejas, y el glicógeno es disminuido, llevando a una lenta inmovilización y muerte del helminto, el cual es expulsado espontáneamente del huésped. Estos efectos no se observan en el huésped, ya que su sistema microtubular es diferente del que poseen los parásitos, y no es afectado por los bencimidazoles².

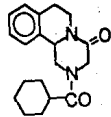
Figura I: Diferentes clases de antihelmínticos



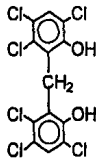
Tartar emético



R=Me, Lucantona
R=CH₂OH, Hicantona

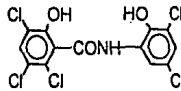


Praziquantel



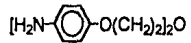
Hexaclorofeno

CCl₄ Tetracloruro de carbono

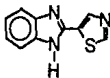


Oxidozanida

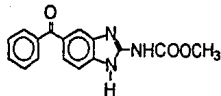
C₂Cl₆ Hexacloroetano



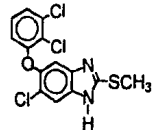
Dianfenetide



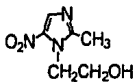
Tiabendazol



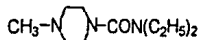
Mebendazol



Triclabendazol



Metronidazol

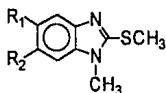


Dietilcarbamazepina

3.-DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

Los análogos del triclabendazol diseñados en este estudio se encuentran enlistados en la tabla 1

Tabla 1. Análogos del Triclabendazol diseñados



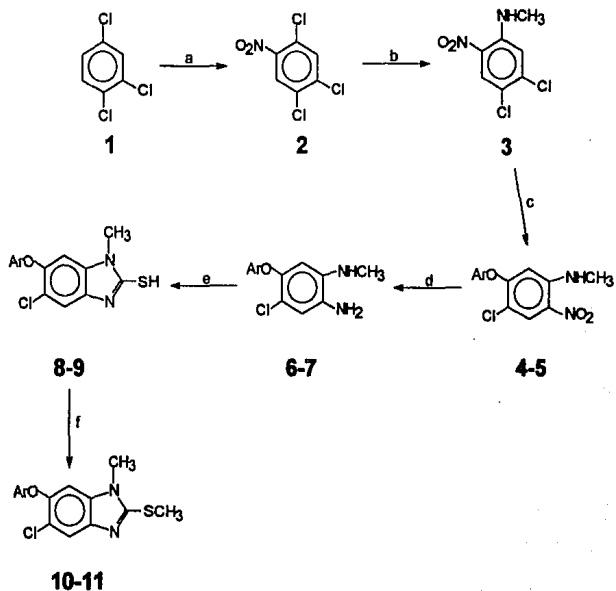
Compuesto	R ₁	R ₂
10	2-naftoxi	Cl
11	1-naftoxi	Cl
29	Cl	2-naftoxi
30	Cl	1-naftoxi

En estos compuestos se aprecia un grupo metilo en la posición 1, lo cual impide la tautomería inherente de los bencimidazoles. Este hecho permite tener sustituyentes fijos en las posiciones 5 y 6. Así, el compuesto I, con un grupo 1-naftoxi en 5(6), ahora tendrá fijo el sustituyente en la posición 5 y el cloro en la posición 6 (compuesto 11) o bien, el grupo 1-naftoxi estará en la posición 6 y el cloro en 5 (compuesto 30). El mismo análisis del compuesto II, nos llevaría a los compuestos 10 y 29. Los cambios que se tendrán al introducir el grupo metilo en la posición del bencimidazol serán principalmente: a) supresión, si es que existe, de la formación de enlaces de hidrógenos intermoleculares, en consecuencia, menor punto de fusión, mayor solubilidad, esperando una mejor absorción; b) una topografía molecular definida, lo que permitirá determinar los requerimientos estructurales y la geometría molecular para la acción fasciolicida con mayor precisión.

3.1. Síntesis de los análogos 1-metilados del Triclabendazol con cloro en la posición 5 (10 y 11)

Para la preparación de los compuestos 10 y 11 se siguió la ruta sintética que se muestra en el esquema 1.

Esquema 1: Ruta sintética seguida para la preparación de 10 y 11



Ar= 2-naftil en 4,6,8 y 10

Ar= 1-naftil en 5,7,9 y 11

(a) $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$; (b) $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{H}_2\text{O}$; (c) ArOH/KOH ; (d) $\text{H}_2/\text{Pd/C}$

(e) CS_2/KOH ; (f) $\text{CH}_3\text{I}/\text{KOH}$

Se partió del 1,2,4-triclorobenceno comercial el cual se sometió a una nitración⁹. Este estudio se realizó empleando primeramente, ácido nítrico fumante en exceso, lo que llevó al 2,4,5-tricloronitrobenceno (**2**) en un 96.13%; en un segundo estudio, la síntesis de **2** se realizó con mezcla sulfonítrica, obteniéndose el mismo compuesto en un 95% de rendimiento. Los productos de ambas reacciones fueron idénticos y sus puntos de fusión fueron concordantes con el reportado para **2** en la literatura¹⁷. El siguiente paso fué la sustitución del cloro en la posición 2 por un grupo metilamino, para ello, **2** se hizo reaccionar con un exceso de metilamina acuosa en dimetilformamida. En esta reacción se varió la concentración de la amina, el tiempo de reacción y la temperatura, estableciéndose como los mejores 15 equivalentes de metilamina, 50°C y 3 h de reacción. El producto de reacción, (80%), fué una mezcla con predominio del 4,5-dicloro-2-nitro-N-metilanilina (**3**), esperado, el cual se logró purificar (54%) por recristalización de etanol-tolueno. Este compuesto dió un punto de fusión cercano con el reportado en la literatura¹⁰. La identificación de **3** se basó en sus espectros de IR, RMP y Masas. El espectro de IR (No. 4) dió bandas a (cm^{-1}) 3400 para la amina, 1520 y 1380 para Ar-NO₂. El espectro de ¹H RMN (No. 5) mostró señales para el metilo(2.98 y 3.02 ppm) y los dos protones aromáticos (6.88 y 8.05 ppm) El espectro de masas (No. 6) dió un M⁺ m/z 219.50, M+2 y M+4 que confirman el peso molecular e isotopía debida a los dos cloros del compuesto.

El siguiente paso de la ruta sintética fué otra reacción de sustitución nucleofílica aromática a mayor temperatura entre **3** y los naftoles¹¹, primeramente se hizo la reacción entre el 2-naftol y **3** en presencia de carbonato de potasio y dimetilformamida-agua a reflujo por 50 min. Se obtuvo el 4-cloro-5-(2-naftoxi)-2-nitro-N-metilanilina (**4**) en un 91.25% de rendimiento. La identificación de este compuesto se basó en los datos espectroscópicos obtenidos. El espectro de IR (No. 7) dió bandas a 1250 y 1225 cm^{-1} para el éter aromático. El espectro de ¹H RMN (No. 8) mostró un multiplete entre 7.1 a 7.9 ppm que integra para 7 H del naftaleno y dos singuletes a 6.17 y 8.18 ppm para los protones bencénicos. El espectro de masas (No. 9) dió un M⁺ m/z 328.05 correspondiente con el PM.

De manera semejante a la reacción anterior, cuando se empleó el 1-naftol, el producto obtenido en un 91%, fué el 4-cloro-5-(1-naftoxi)-2-nitro-N-metilanilina (**5**). Este compuesto también se identificó por sus datos espectroscópicos. El espectro de IR (No. 10) presentó la banda de 1230 cm^{-1} correspondiente al éter aromático. El espectro de RMP (No. 11) mostró el multiplete entre 7.1 y 8.0 ppm integrando para 7H del naftaleno y los dos singuletes a 6.0 y 8.33 ppm de los protones bencénicos. El espectro de masas (No. 12) presentó un M⁺ m/z 327.9 y un M+2.

La reducción de los compuestos **4** y **5** para obtener las *o*-fenilendiaminas **6** y **7** se realizó de tres maneras diferentes, con cloruro estannoso dihidratado en etanol a reflujo¹²; con hierro y agua catalizado con ácido clorhídrico¹³ y por hidrogenación catalítica¹⁴. Cuando **4** se redujo por el primer método ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) se obtuvo la 2-amino-4-cloro-5-(2-naftoxi)-*N*-metilanilina (**6**) en un 87.91%. Por el segundo método, **6** se obtuvo con un 90% de rendimiento, mientras que la hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C al 10% dió un 95.8% de **6**, además el tratamiento para separar el producto de la mezcla de reacción fué mucho más sencillo, rápido, eficiente y económico en el caso de la hidrogenación catalítica. En todos los casos, el producto crudo se empleó para la reacción siguiente. El producto **6** no pudo ser identificado por sus características espectroscópicas debido a su inestabilidad.

La reducción de **5**, por el primer método, dió un 90% de 2-amino-4-cloro-5-(1-naftoxi)-*N*-metilanilina (**7**); la reducción con hierro fué semejante, 90%, mientras que la hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C al 5% y ácido clorhídrico concentrado, llevó a un sólido rosa cristalino, que correspondió al diclorhidrato de **7**. La reducción utilizando hidrogenación catalítica llevó, en un principio, a varios fracasos, y no fue sino hasta cuando se utilizó el ácido clorhídrico, que el diclorhidrato de la *o*-fenilendiamina obtenido fue el intermediario adecuado para poder continuar con la ruta sintética. También en este caso, los productos crudos se emplearon para la reacción siguiente y no se obtuvieron los espectros de IR, RMN y Masas por la inestabilidad del producto.

La siguiente reacción consistió en la ciclización de las *o*-fenilendiaminas **6** y **7** para obtener los 2-mercaptobencimidazoles **8** y **9**. Este paso se realizó por un procedimiento conocido para la preparación del 2-mercaptobencimidazol¹; esto es, una mezcla de la *o*-fenilendiamina, etanol, potasa, y disulfuro de carbono se llevaron a reflujo hasta que desapareció la materia prima, posteriormente se neutralizó con ácido acético dando el compuesto esperado. Cuando la reacción se hizo con **6**, se obtuvo el 5-cloro-2-mercapto-1-metil-6-(2-naftoxi)bencimidazol (**8**) en un 83.3% de rendimiento. El espectro de IR (No. 13) mostró bandas en (cm^{-1}) 2600 para SH y 1600 para C=N. El espectro de RMP (No.14) mostró un singulete ancho a 3.2 ppm para el SH y los dos singuletes a 7.06 y 7.20 ppm para los dos H de las posiciones 4 y 7. El espectro de masas (No. 15) dió un M^+ m/z 340.25 y el $\text{M}+2$.

Cuando la materia prima fue **7**, el compuesto obtenido fue el 5-cloro-2-mercapto-1-metil-6-(1-naftoxi)bencimidazol (**9**), el cual se obtuvo en un 84.2% de rendimiento. El espectro de IR (No. 16) dió bandas a (cm^{-1}) 2758 para SH y

1576 C=N. El espectro de RMP (No. 17) mostró un singulete ancho a 3.25 ppm del SH y dos singuletes a 7.34 y 7.4 ppm para los H en posición 4 y 7. En el espectro de masas (No.18) se tuvo un M^+ m/z 340.25 y $M+2$

Para terminar la secuencia sintética se procedió a metilar los compuestos anteriores 8 y 9. Para ello, una solución del compuesto en acetona se trató con potasa seguido de yoduro de metilo, a baja temperatura. Cuando la materia prima fue 8, se obtuvo el 5-cloro-1-metil-2-metilio-6-(2-naftoxi)bencimidazol (10) en un 94.91% de rendimiento. El espectro de IR (No. 19) dió bandas en (cm^{-1}) 2930 C-H saturado y 1598 C=N. La RMP (No. 20) mostró un singulete en 2.76 ppm correspondiente al metilo sobre azufre y los dos singuletes a 7.1 y 7.55 ppm de los H en posición 7 y 4. El espectro de masas (No.21) dió un M^+ m/z 340.25 y $M+2$.

Empleando la otra materia prima 9, llevó a la obtención del 5-cloro-1-metil-2-metilio-6-(1-naftoxi)bencimidazol (11) en un 98% de rendimiento. Al igual que los otros compuestos, 11 se identificó por sus datos espectroscópicos. El espectro de IR (No. 22) mostró bandas en (cm^{-1}) 2926 C-H saturado y 1596 C=N. En el espectro de RMP(No. 23) se presentó un singulete a 2.72 ppm correspondiente al metilo sobre azufre y los dos singuletes a 6.74 y 7.62 ppm de los H en posición 7 y 4. Para terminar, el espectro de masas mostró un M^+ m/z 354.20 y $M+2$.

3.2 Ruta de preparación de los análogos del triclabendazol con cloro en la posición 6 (29 y 30)

En esta parte del estudio se siguió la ruta sintética presentada en el esquema 2. Los productos finales no fueron obtenidos. Se presentan únicamente los intermediarios que si se sintetizaron y los experimentos realizados con la intención de obtener 29 y 30.

Se partió del 3,4-dicloronitrobenzoceno comercial y el 1-naftol y 2-naftol, los cuales se sometieron a una reacción de sustitución nucleofílica aromática en presencia de carbonato de potasio, dimetilformamida-agua en caliente. Cuando se utilizó el 2-naftol, se obtuvo el 3-cloro-4-(2-naftoxi)nitrobenzoceno (13) en un 99.5% de rendimiento. La identificación se basó en sus datos espectroscópicos. El espectro de IR (No. 25) mostró bandas en (cm^{-1}) 1514 y 1340 para $Ar-NO_2$ y 1262 y 1248 para el éter aromático. El espectro de RMP (No. 26) mostró

señales en 7.1, 7.95 y 8.2 ppm correspondientes a los H en posición 5, 6 y 2 respectivamente. El espectro de masas (No. 27) dió un M^+ m/z 299 y un $M+2$.

Empleando el 1-naftol llevó a 3-cloro-4-(1-naftoxi)nitrobenzeno (**14**) en un 97.6% de rendimiento. Su espectro de IR (No.28) mostró bandas en (cm^{-1}) 1518 y 1346 para el Ar-NO₂ y 1260 para el éter aromático. Su espectro de RMP (No. 29) mostró señales en 6.8, 7.95 y 8.28 ppm correspondientes a los H en posición 5, 6 y 2 respectivamente. El espectro de masas (No. 30) mostró un M^+ m/z 299 y $M+2$.

El siguiente paso consistió en la reducción de los compuestos nitrados **13** y **14**. Para ello se siguieron dos técnicas. En la primera se utilizó hierro y ácido clorhídrico y en la otra se usó la hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C en acetato de etilo. Aunque ambas técnicas presentaron resultados semejantes en cuanto al rendimiento, se prefirió la hidrogenación catalítica por ser ésta, una técnica más rápida y fácil de trabajar. Cuando se redujo **13** llevó a la 3-cloro-4-(2-naftoxi)anilina (**15**) en un rendimiento del 90% aproximadamente. La amina cruda se trató enseguida con anhídrido acético en exceso para dar la 3-cloro-4-(2-naftoxi)acetanilida (**17**) en un 98.37% de rendimiento. Su espectro de IR (No. 31) mostró bandas en (cm^{-1}) 3252 para NH, 1632 para C=O y 1510 para N-C=O. El espectro de RMP (No. 32) mostró un singulete a 2.33 ppm del metilo sobre carbonilo. El espectro de masas (No. 33) presentó un M^+ m/z 311.00 y $M+2$.

De igual manera, la reducción de **14** llevó a la 3-cloro-4-(1-naftoxi)anilina (**16**) y ésta se acetiló inmediatamente con anhídrido acético, dando la 3-cloro-4-(1-naftoxi)acetanilida (**18**) en un 96.93% de rendimiento. Su espectro de IR (No. 34) mostró señales en (cm^{-1}) 3260 NH, 1730 C=O y 1620 N-C=O. El espectro de RMP (No. 35) mostró un singulete en 2.13 ppm del metilo sobre carbonilo. Su espectro de masas (No.36) mostró un M^+ m/z 311.00 y $M+2$, confirmando la presencia del cloro.

Para la obtención de las nitroacetanilidas **19** y **20** se siguieron varias técnicas. En un primer intento, el tratamiento de **19** con mezcla sulfonítrica a bajas temperaturas llevó a una mezcla resinosa consistente de varios productos observados por cromatografía en capa fina. Esta mezcla no se pudo separar por recristalización en varios disolventes. Se cambió entonces a una mezcla de ácido nítrico fumante-anhídrido acético, en donde también se obtuvo una mezcla difícil de separar. En un tercer intento, se empleó **20** en 1-nitropropano como disolvente y la mezcla anhídrido acético-ácido acético-ácido nítrico fumante. Cuando la reacción se realizó a -5 a 1°C se precipitó un sólido

amarillo que purificado por recristalización en etanol resultó ser el derivado con un grupo nitro en posición 5 y otro en posición 6. La estructura de este compuesto (**20a**) se determinó por su espectro de RMP (No. 41-A), el cual muestra un singulete centrado a 7.08 ppm asignable al H en posición 2. Posteriormente, la reacción se realizó con los mismos reactivos a -20°C y dejó llegar a temperatura ambiente. Reposando la mezcla por 48h se logró obtener principalmente el compuesto que se consideraba el deseado, 5-cloro-4-(2-naftoxi)-2-nitroacetanilida (**19**) en un 65% de rendimiento. Pero este compuesto mostró, al analizar sus espectros de RMP y masas que presentaba una doble nitración, una en la posición que se deseaba y otra en el anillo del naftol, muy posiblemente en el carbono 1 de este anillo. Esta información fue obtenida bastante tiempo después de haber continuado con la ruta sintética. El espectro de IR de **19** (No. 37) mostró bandas en (cm^{-1}) 1576, 1490 y 1336 para NO_2 y Ar- NO_2 . El espectro de RMP (No. 38) mostró dos singuletes en 7.20 y 7.97 ppm, que se asignaron a los hidrógenos en posición 2 y 5 respectivamente. El espectro de masas (No. 39) mostró un M^+ m/z 401.50 y $\text{M}+2$. Este dato fue el que confirmó que se había obtenido una doble nitración.

Habiendo establecido las condiciones que se consideraron apropiadas para la nitración, se procedió ahora con el compuesto **18**, el cual se nitró de manera semejante a la anterior. En este caso se creyó obtener la 5-cloro-4-(1-naftoxi)2-nitroacetanilida (**20**) en un 60% de rendimiento. Su espectro de IR (No. 40) mostró bandas en (cm^{-1}) 1546, 1490 y 1318 correspondientes a NO_2 y Ar- NO_2 . El espectro de RMP (No. 41) mostró dos singuletes a 7.14 y 7.97 ppm asignables a los H de las posiciones 2 y 5, pero además se observaron dos dobletes a 6.5 y 8.1 ppm, con un constante de acoplamiento orto y que se asignaron a los H de las posiciones 2 y 3 respectivamente, del anillo naftalénico. El espectro de masas (No. 42) confirmó la doble nitración al mostrar un M^+ m/z 401.75 y $\text{M}+2$, el cual correspondió con el peso molecular del compuesto deseado más el peso debido a otro grupo nitro.

Desconociendo el problema que se presentó se continuó con la ruta sintética propuesta y **19** se sometió a metilación con un exceso de sulfato de dimetilo y tratamiento con sosa concentrada a 35°C. Se creyó obtener la 5-cloro-4-(2-naftoxi)-2-nitro-N-metilacetanilida (**21**) en un 96.34% de rendimiento. Su espectro de IR (No.43) mostró bandas en (cm^{-1}) 2955 C-H saturado y 1607 C=O. El espectro de RMP (No. 44) presentó dos singuletes en 1.82 y 2.19 ppm que corresponden al metilo sobre carbonilo y otros dos singuletes a 3.15 y 3.37 ppm correspondientes al metilo sobre nitrógeno. La presencia de dos singuletes para cada uno de los metilos, y que sean de tamaño similar, confirman la presencia de un grupo nitro en posición orto a la metilacetanilida, ya que el grupo nitro en esa posición presenta la característica de hacer dobles las señales para los metilos. Esto solo se presentó cuando se hubo metilado el

compuesto. El espectro de masas (No. 45) mostró un M^+ m/z 417.20 y $M+2$ correspondiente a doble nitración.

De igual manera, **20** llevó la que se creyó 5-cloro-4-(1-naftoxi)-2-nitro-N-metilacetanilida (**22**) en un 96.35% de rendimiento. Su espectro de IR (No. 46) presentó bandas en (cm^{-1}) 1610 correspondiente a C=O y 1571 debida a N-C=O. Su espectro de RMP (No. 47) mostró dos singuletes a 1.98 y 2.3 ppm asignable a metilo sobre carbonilo; otros dos singuletes a 3.29 y 3.54 ppm debidas a metilo sobre nitrógeno. Una vez más se confirma la presencia de un grupo nitro en posición orto a la metilacetanilida. El espectro de masas (No. 48) mostró un M^+ m/z 417.20 y $M+2$. Se confirmó la doble nitración.

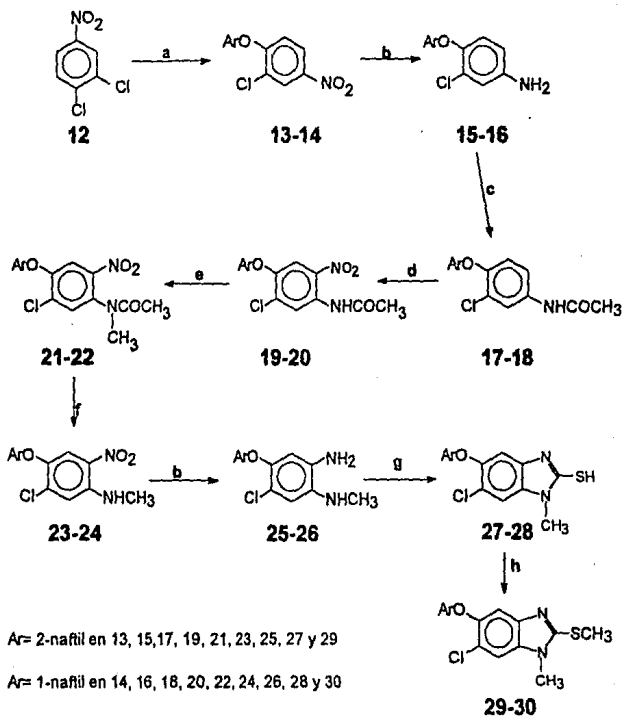
La hidrólisis de **21** y **22** fué realizada tanto en medio ácido como en medio básico. Se observó un producto más puro cuando se realizó mediante un reflujo en etanol-ácido clorhídrico concentrado (60:40). De tal forma que **21** dió lugar a la 5-cloro-4-(2-naftoxi)-2-nitro-N-metilaniilina (**23**) en un 97% de rendimiento. Posteriormente se confirmó que este compuesto presentaba un grupo nitro en el anillo naftalénico. El espectro de IR (No. 49) mostró bandas en (cm^{-1}) 3362 de amina secundaria y 1570 y 1336 para grupo nitro. El espectro de RMP (No. 50) mostró un singulete en 3.23 ppm asignable al metilo sobre nitrógeno y dos singuletes a 7.25 y 8.0 ppm de los H de las posiciones 2 y 5 respectivamente. El espectro de masas (No. 51) mostró un M^+ m/z 373.25 y $M+2$.

Una hidrólisis semejante de **22** llevó a la 5-cloro-4-(1-naftoxi)-2-nitro-N-metilaniilina (**24**) en un 95.36% de rendimiento. Su espectro de IR (No. 52) mostró bandas en (cm^{-1}) 3388 de amina secundaria y 1566 y 1308 de grupo nitro. Su espectro de RMP (No. 53) mostró un doblete muy encimado en 3.0 ppm correspondiente al hidrógeno de la amina y al metilo sobre nitrógeno. Se presentaron dos singuletes a 7.05 y 8.00 ppm asignables a los hidrógenos de las posiciones 2 y 5 respectivamente. El espectro de masas (No. 54) presentó un M^+ m/z 373.25 y $M+2$. Con ello se confirmó la doble nitración.

Posteriormente, desconociendo la presencia del otro grupo nitro y habiendo verificado la presencia de un grupo nitro en posición orto a la metilamina se procedió a la reducción de **23** y **24** mediante hidrogenación catalítica usando Pd/C al 10% como catalizador y etanol como disolvente. Con ambos sustratos se observó la desaparición de la materia prima y la presencia de dos manchas, una de ellas más abundante, en cromatografía de capa fina. Como los resultados obtenidos fueron concordantes con los resultados de la otra serie de derivados, se consideró que sí se había obtenido la o-

fenilendiamina y se continuó con la ciclización. Esta se realizó mediante la técnica anteriormente descrita¹, donde una mezcla de la o-fenilendiamina, etanol, potasa y disulfuro de carbono se llevaron a reflujo hasta que desapareció la materia prima, posteriormente se neutralizó con ácido acético dando un compuesto que no correspondió al esperado y que presentaba dos manchas, una de ellas que no salía del origen y otra con un Rf muy pequeño. Al observarse este problema se procedió a realizar la reducción de los compuestos nitrados variando la temperatura, el volumen de disolvente, usando medio ácido para obtener el clorhidrato e incluso se realizó la reducción con hierro y ácido clorhídrico. También se varió las características de la reacción de ciclización, se varió la concentración de los reactivos, la temperatura, se realizó a presión y mayor temperatura; se empleó otro reactivo, el tiosfogeno el cual es mucho más reactivo que el disulfuro de carbono, todo con el objetivo de lograr la ciclización. En todas las ocasiones el producto de reducción nunca llevó a los 2-mercaptobencimidazoles.

Esquema 2: Ruta sintética seguida para la preparación de 29 y 30



4.- RESULTADOS

De la serie de análogos del triclabendazol con cloro en posición 5 se obtuvieron 10 productos, 8 intermediarios y 2 productos finales. De ellos, únicamente dos se encuentran reportados en la literatura. Los dos productos finales se espera presenten actividad fasciolicida o alguna otra actividad antihelmíntica.

De la serie de análogos con cloro en posición 6 únicamente fueron obtenidos 6 intermediarios, ninguno de ellos reportado en la literatura. Además se obtuvo información valiosa acerca de la nitración de los intermediarios 17 y 18, lo cual ayudará en investigaciones futuras para encontrar las condiciones adecuadas para evitar la nitración de los anillos de naftaleno. También se identificaron las condiciones adecuadas para obtener los intermediarios 21 a 26. Es importante mencionar que la reacción de metilación de la acetanilidas para dar lugar a las N-metilacetanilidas no se pudo llevar a cabo sin que se hubiera realizado la nitración como paso anterior, lo cual fue propuesto como ruta original. Esto fue un hallazgo obtenido al cabo de varios experimentos.

En la tabla 3 se encuentran resumidas algunas características importantes de los compuestos correspondientes a la serie de análogos con cloro en posición 5.

En la tabla 4 se encuentran resumidas algunas características importantes de los intermediarios obtenidos de la serie de análogos con cloro en posición 6.

Tabla 2: Compuestos sintetizados correspondientes a la serie con cloro en posición 5

Comp. No.	Disolv. de recristal.	p.f. °C	Rf	Rend. ^a %	IR,RMP; EM	Referen.
2	ciclohexa no	54.5-55.5	0.45 ^b	95-96	+ + +	9
3	EtOH-Tol 80:20	144.5-145.5	0.56 ^c	80	+ + +	10

4	EtOH-Tol	164.5- 165.5	0.25 ^d	91.25	+ + +	h
5	EtOH-Tol	168-169	0.23 ^d	91.02	+ + +	h
	40:60					
6	-	-	0.49 ^c	95.8	- - -	h
7	-	-	0.75 ^e	90-95	- - -	h
8	-	269-270	0.31 ^e	83.3	+ + +	h
9	EtOH- acetona	272-273	0.32 ^e	84.2	+ + +	h
	50:50					
10	EtOH	101-103	0.64 ^f	94.91	+ + +	h
11	EtOH- MeOH	124.5- 125.5	0.60 ^e	98	+ + +	h
	60:40					

a: rendimiento crudo; b: sistema V; c: sistema I; d: sistema III; e: sistema II; f: sistema IV; g: sistema VI; h: no se encontró reportado en la literatura.

Tabla 3: Compuestos sintetizados correspondientes a la serie con cloro en posición 6.

Comp. No.	Disolv. de recrist.	p.f.°C	Rf	Rend. ^a %	IR, RMP, Referen. EM
13	EtOH	77-78	0.28 ^d	99.5	+ + + h
14	EtOH	80.5-81.5	0.27 ^d	97.6	+ + + h
15	-	-	0.41 ^f	90	- - - h
16	-	-	0.76 ^f	95	- - - h
17	EtOH	126-128	0.19 ^f	98.37	+ + + h
18	EtOH	132-135	0.33 ^e	96.93	+ + + h

a: rendimiento crudo; b: sistema V; c: sistema I; d: sistema III; e: sistema II; f: sistema IV; g: sistema VI; h: no se encontró reportado en la literatura.

Además de los intermediarios obtenidos, se sintetizaron 6 productos, los cuales fueron identificados como derivados con un grupo nitro en la posición deseada y un segundo grupo nitro localizado, para el caso de los derivados con 2-naftol, en la posición uno de dicho anillo; mientras que para los compuestos con 1-naftol, el grupo nitro se encontró en el carbono 4. Estos compuestos

también comprenden parte de los resultados, aunque no hayan sido los compuestos deseados. Los datos sobre las condiciones de reacción y espectroscópicos proporcionan información valiosa como antecedente para la obtención de los compuestos **29** y **30**. En la tabla 5 se resumen las características más importantes de estos productos.

Tabla 4: Compuestos sintetizados correspondientes a la serie con cloro en 6 con un grupo nitro en el anillo de naftaleno

Comp. No.	Disolv. de recrist.	p.f.°C	Rf	Rend.a %	IR. RMP, Referen. EM
19	EtOH	186-188.5	0.63 ^c	70%	+ + + h
20	EtOH-Tol	219-220	0.45 ^c	93.81	+ + + h
21	EtOH	176-177	0.20 ^c	96.34	+ + + h
22	EtOH-Tol 60:40	147.5-148.5	0.22 ^c	96.35	+ + + h
23	EtOH	216-217	0.74 ^g	98.8	+ + + h
24		197-199	0.59 ^c	95.36	+ + + h

a: rendimiento crudo; b: sistema V; c: sistema I; d: sistema III; e: sistema II; f: sistema IV; g: sistema VI; h: no se encontró reportado en la literatura.

5.-DISCUSION Y CONCLUSIONES

5.1.- Discusión de los resultados obtenidos

En el presente trabajo se realizó la síntesis de un total de 22 compuestos, siendo la mayoría derivados no reportados antes en la literatura.

De la serie de análogos con cloro en posición 5 se obtuvieron los dos productos finales deseados, más 8 intermediarios. Cada uno de ellos se caracterizó por sus propiedades espectroscópicas de IR, RMP y EM. Esta serie no presentó muchos problemas en la parte de síntesis orgánica. Los únicos dos pasos que retardaron esta serie fue la obtención de los productos 3 y 7. En el caso de 3 se requirió de más de 2 meses de trabajo exclusivo sobre las reacciones involucradas para llegar a este compuesto, en las cuales se hicieron modificaciones de la temperatura, concentración y tiempo de reacción, para finalmente encontrar la técnica que ofreció los resultados más satisfactorios. Para el caso de 7, la reacción de reducción presentó un reto, ya que habiéndose obtenido el producto análogo 6, la reducción para llevar a 7 no se logró en las mismas condiciones, sino que fue necesario investigar y experimentar más, para finalmente llevar a cabo tal reducción utilizando ácido clorhídrico concentrado, y obteniendo el clorhidrato.

En el caso de la serie de análogos con cloro en posición 6 los resultados no fueron muy satisfactorios. Únicamente se obtuvieron 6 intermediarios, para los cuales las reacciones fueron muy sencillas. La reacción de nitración para obtener 19 y 20 consumió 3 meses de trabajo arduo, y llevó a una doble nitración, y no a los productos deseados. Pero la información adquirida ayudará en trabajos futuros.

El paso de reacción que llevaría a 25 y 26, así como la búsqueda de los productos 27 y 28, consumió mucho tiempo y esfuerzos. En el primer caso, la reacción de reducción se realizó en diferentes condiciones, y considerando que se tenía una o-nitroanilina (por la información obtenida de los espectros de RMP) se esperaba que obtuvieran los productos deseados. Esto vendría a ser confirmado con las reacciones de ciclización. Pero, desafortunadamente, estos nunca se obtuvieron. De aquí parten una serie de factores de los cuales se desconoce el efecto que puedan haber tenido en la obtención de los productos deseados.

- a) La presencia de un grupo nitro en el anillo de naftaleno
- b) El efecto de un grupo donador de electrones (-O-Ar) en posición para al grupo metilamino.
- c) Si la reducción llevó a los dos grupos amino, tanto el del anillo bencénico, como el del anillo del naftaleno, o únicamente se obtuvo alguno de ellos. Posiblemente nunca se redujo el grupo nitro en posición orto a la metilamina.

No se tiene información suficiente para dar respuesta a tales incógnitas.

5.2 Conclusiones

Al cabo de muchos meses de trabajo experimental, y con base en los datos espectroscópicos de los compuestos preparados se puede decir que se cumplieron casi en su totalidad los objetivos planteados en esta tesis, quedando abierta una investigación a mayor profundidad y tiempo sobre la síntesis de los compuestos 29 y 30. Interesante de recalcar son las siguientes conclusiones.

1.- Se obtuvieron dos productos finales, 10 y 11, que al ser sometidos a pruebas biológicas, ofrecerán información muy valiosa acerca de los requerimientos estructurales para una actividad fasciolicida, así como la importancia de la tautomería de los bencimidazoles en dicha actividad. Además se tienen dos nuevos derivados del bencimidazol, los cuales son antihelmínticos potenciales, no únicamente como fasciolicidas y podrán llegar a ser sustancias de interés farmacéutico, tanto en el área humana como veterinaria.

2.- Se observó en espectroscopía de RMP que los compuestos en los cuales se tenía un metilo unido a nitrógeno, y éste estaba en posición orto a un grupo nitro, se presentaban dos señales debidas posiblemente, a que el grupo nitro saca del plano de la molécula al metilo para presentarlo en dos planos diferentes y originando dos singuletes de igual intensidad.

3.- Las reducciones del grupo nitro para obtener aminas dieron sus mejores resultados en efectividad y rendimiento cuando se realizaron utilizando hidrogenación catalítica.

4.- La nitración de los intermediarios 17 y 18 no se logró satisfactoriamente. Se requiere mayor investigación.

5.- La información de la espectroscopía de Masas fue indispensable para confirmar la doble nitración de los productos 19 a 24.

6.- La experiencias adquiridas en el campo de la química orgánica, espectroscopía y técnicas más avanzadas en el area de investigación de nuevas moléculas de interés farmacéutico, constituyen la parte fundamental del trabajo de tesis.

6.- PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Instrumentación

La concentración de las soluciones se realizó a presión reducida empleando un evaporador rotatorio marca Büchi RE 111 con condensador de hielo seco. La presión reducida se logró con una bomba FELISA Mod. 1600, ajustada a 55 cm de Hg.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Mod. 337, en pastilla de bromuro de potasio. Las señales se reportan en cm^{-1} . Los espectros de resonancia magnética protónica (RMP o ^1H RMN) se determinaron en un espectrómetro Varian EM 390 usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y deuterocloroformo, dimetilsulfóxido o acetona deuterados como disolventes. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ). Los símbolos de las señales son s=singulete, d=doblete, dd=doblete de doblete, t=triplete, c=cuarteto y m=multiplete complejo. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz). Los espectros de masas se determinaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) o por introducción directa de la muestra en un aparato marca Hewlett Packard 5988 A. La simbología utilizada es M^+ = ión molecular; $M+2$, $M+4$ = picos de isotopía; p.b.= pico base (100%).

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato marca Büchi Mod. 530 y no están corregidos.

Para realizar las hidrogenaciones catalíticas se utilizó un hidrogenador marca Parr Mod. 3916EG con 60 libras/ plg^2 y 80°C como capacidad máxima, utilizando hidrógeno de tanque de la casa INFRA y como catalizador paladio sobre carbono al 5 y 10% de marca Aldrich.

6.2.-Cromatografía

Las reacciones y pureza de los compuestos se analizaron por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando placas de vidrio recubiertas con gel de sílice 60, GF-254 de Merck. Los compuestos orgánicos fueron revelados con luz ultravioleta y por exposición a vapores de yodo

Para la cromatografía en columna se utilizó una columna de vidrio de 50 cm de altura por 3 cm de diámetro empaquetada con gel de sílice 60, gránulos de 0.2-0.5 mm, malla 35-70, de Merck.

6.3.-Sistemas eluyentes

Como eluyentes se utilizaron los siguientes sistemas:

Sistema	Composición	Proporción
I	hexano-cloroformo-acetato de etilo	50:35:15
II	cloroformo-metanol; 5 ml más dos gotas de NH_4OH	97:3
III	hexano-acetato de etilo	95:5
IV	cloroformo-metanol; 5 ml más dos gotas de NH_4OH	99:1
V	hexano-acetato de etilo	97:3
VI	hexano-acetato de etilo	60:40

6.4. 2,4,5-Tricloronitrobenceno (2)

6.4.1 Obtenido por nitración con ácido nítrico fumante

En un vaso de precipitados de 250 ml se colocaron 250 g (158.8 ml; 3.9676 moles) de ácido nítrico fumante y calentaron con agitación por abajo de 45°C. Después se adicionaron mediante un embudo de presiones igualadas, 50 g (35 ml; 0.275 mol) de 1,2,4-triclorobenceno comercial (1), manteniendo una agitación vigorosa y controlando la temperatura abajo de 45°C. Después de 25 min. de reacción, la mezcla se enfrió y vertió, con agitación vigorosa, sobre 500 g de hielo picado, contenidos en un vaso de 1000 ml. El sólido formado se trituró en un mortero, separó por filtración al vacío, lavó varias veces con agua fría y dejó secar al aire. Se obtuvieron 60 g (96.13%) de un sólido blanco-amarillento, el cual muestra dos manchas en CCF, la mancha principal $R_f=0.45$, sistema V. Recristalizado de ciclohexano, dió una sola mancha en CCF ($R_f=0.45$, sist. V) y fundió a 54.5-55.5°C (Lit.¹⁸ 49-55°C)

6.4.2. Obtenido por nitración con mezcla sulfonítrica

En una vaso de precipitados de 400 ml se colocaron 161.92 g (88 ml; 1.65 moles) de ácido sulfúrico concentrado y 50.0 g (35 ml; 0.275 mol) de 1,2,4-tricloronitrobenceno. Mediante un embudo de presiones igualadas se adicionó, gota a gota y con vigorosa agitación, 31.24 g (22 ml; 0.495 mol) de ácido nítrico concentrado. La temperatura se mantuvo abajo de 40°C. Al finalizar la adición del ácido nítrico concentrado, la mezcla de reacción se agitó por 30 min más. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y vertió con agitación sobre 500 g de hielo picado. El sólido formado se pulverizó, separó por filtración al vacío y lavó tres veces con agua fría. Se obtuvieron 59.25 g (95%) de un sólido amarillo claro, que en CCF sistema V presentó dos manchas, la principal con $R_f=0.45$. Recristalizado de ciclohexano dió los mismos datos que el producto anterior, obtenido en 6.4.1.

El espectro de IR (No. 1) mostró bandas en 3088 (C-H ins.); 1776 (aromático tetrasustituido); 1580, 1480 (C=C); 1552, 1360 (Ar-NO₂). El espectro de RMP (No. 2) mostró señales a 7.67 (s, 1H, H en C₃); 8.0 (s, 1H, H en C₆). El espectro

de EM-CG (No. 3) presentó un M^+ de m/z 224.45 (9%); $M+2$ de m/z 226.3 (9%); $M+4$ de m/z 228.45 (2%) y un p.b. de m/z 73.55 (100%).

6.5. Obtención de 4,5-Dicloro-2-nitro-N-metilnilina (3)

En un matraz de 1000 ml con 3 bocas, adaptado con termómetro, condensador en posición de reflujo y en su extremo una trampa Dewar con hielo seco-acetona, se colocaron 50.0 g (0.2205 mol) de **2**, 102.5 g (295 ml; 3.3 moles; 15 eq) de una solución acuosa al 35% de metilamina y 50 ml de dimetilformamida. La mezcla se calentó lentamente con un baño de agua por abajo de 50°C. Al verificar por CCF la desaparición de **2** se suspendió el calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo hasta que alcanzó la temperatura ambiente. El sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con sus aguas madres, después con etanol frío, y dejó secar. El producto crudo, 39 g (80 %), un sólido anaranjado, en CCF, sistema I, mostró tres manchas; la principal, con $R_f=0.56$. El producto crudo se purificó por recristalización de etanol-tolueno (80:20), obteniéndose un sólido cristalino anaranjado con p.f 144.5-145.5°C (Lit¹⁰ 148°C), el cual mostró una sola mancha en CCF sistema I ($R_f=0.56$). El rendimiento de la recristalización fue 54% en la primer colecta.

El espectro de IR (No. 4) presentó bandas en 3400 (-NH-R); 3080 (C-H ins); 1620, 1485 (C=C); 1580, 1520, 1380 (Ar-NO₂). El espectro de RMP (No. 5) mostró señales a 2.98 y 3.02 (s, 3H, N-CH₃); 6.88 (s, 1H, H en C₆); 8.05 (s, 1H, H en C₃). El espectro de CG-EM presentó un M^+ de m/z 219.50 (34%); un $M+2$ de m/z 221.5 (25%); $M+4$ de m/z 223.55 (4%) y un p.b de m/z 138.75.

6.6. Obtención de 4-Cloro-5-(2-naftoxi)-2-nitro-N-metilnilina (4)

En un matraz de 1000 ml con una boca 24/40, adaptado con condensador en posición de reflujo y sobre ésta un globo con nitrógeno, se colocaron 50.0 g (0.226 mol) de **3**, 32.7 g (0.226 mol) de 2-naftol, 31.23 g (0.226 mol) de carbonato de potasio, 300 ml de dimetilformamida y 10 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo por 50 min con un baño de aceite, bajo atmósfera de nitrógeno y agitación vigorosa. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y vertió en un vaso de precipitados con 400 g de hielo

picado, agitando fuertemente. El sólido formado se separó por filtración, lavó con agua fría tres veces y dejó secar en la estufa a 75°C. El producto crudo, 67.8 g (91.25%), un sólido amarillo intenso con p.f. 164.5-165.5°C, mostró una sola mancha por CCF, Rf=0.25 en el sistema III, después de eluir la placa cinco veces. Este producto se utilizó como tal para la siguiente reacción.

El espectro de IR (No. 7) presentó bandas en 3200 (-NH-R); 2800 (C-H ins); 2600 (C-H sat); 1660, 1470 (C=C); 1570, 1540 (Ar-NO₂); 1250, 1225 (C-O-C). Su espectro de RMP (No. 8) mostró señales en 2.62 y 2.71 (s, 3H, N-CH₃); 3.4 (s, NH, intercambio D₂O); 6.17 (s, 1H, H en C₆); 7.1-7.9 (m, 7H, H en naftaleno); 8.18 (s, 1H, H en C₃). El espectro de CG-EM (No. 9) presentó un M⁺ de m/z 328.05 (1%) y p.b de m/z 115.00.

6.7. Obtención de 4-Cloro-5-(1-naftoxi)-2-nitro-N-metilnilina (5)

En un matraz de 1000 ml con una boca 24/40, adaptado con condensador en posición de reflujo y sobre éste un globo con nitrógeno, se colocaron 51.8 g (0.234 mol) de 3, 33.86 g (0.234 mol) de 1-naftol, 32.34 g (0.234 mol) de carbonato de potasio, 300 ml de dimetilformamida y 10 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo por 50 min con un baño de aceite, bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación vigorosa. Al finalizar el calentamiento, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, vertió en una vaso de precipitados con 400 g de hielo picado, agitando vigorosamente. El sólido obtenido se separó por filtración, lavó con agua fría tres veces y se dejó secar. El producto crudo, 70 g (91.02%), un sólido amarillo, mostró una mancha principal con Rf=0.23 en el sistema III, después de eluir la placa cinco veces. Este producto crudo se purificó mediante una recristalización de etanol-tolueno (40:60), con un rendimiento de 72%. El producto puro tuvo un p.f 168-169°C.

El espectro de IR (No. 10) mostró bandas en 3380 (-NH-R); 1640, 1500 (C=C); 1570 (Ar-NO₂); 1230 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 11) mostró señales en 1.5 (s, 1H, NH, intercambio D₂O); 2.53 y 2.6 (s, 3H, N-CH₃); 6.0 (s, 1H, H en C₆); 7.1-8.0 (m, 7H, H en naftaleno); 8.33 (s, 1H, H en C₃). El espectro de CG-EM (No. 12) presentó un M⁺ de m/z 327.9 (100%)=p.b; un M+2 de m/z 329.9 (35%).

6.8. Obtención de 4-Cloro-5-(2-naftoxi)-2-amino-N-metilnilina (6)

6.8.1. Reduciendo con cloruro estanoso dihidratado.

En un matraz de 250 ml con una boca 24/40, adaptado con agitación magnética, condensador en posición de reflujo y sobre éste un globo con nitrógeno, se colocaron 4.0g (0.0122 mol) de **4**, 19.27 g (0.0854 mol; 7 eq.) de cloruro estanoso dihidratado, 100 ml de etanol y 20 ml de acetona. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min en un baño de aceite, bajo atmósfera de nitrógeno y agitación vigorosa. A los 30 min se adicionaron 8.25 g (0.036 mol; 3 eq) de cloruro estanoso dihidratado. Se continuó el calentamiento bajo las mismas condiciones. A los 90 min de reacción se adicionaron otros 8.45 g (0.036 mol; 3 eq) de cloruro estanoso dihidratado. El calentamiento se mantuvo media hora más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, vertió en un vaso de precipitados, y neutralizó con una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio (pH 7-8). El etanol se destiló mediante el rotavapor. El sólido formado se colocó en un vaso de precipitados y se extrajo con 3 porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reunieron, lavaron 2 veces con solución Brine y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Por concentración a presión reducida se obtuvo un líquido viscoso oscuro, que en CCF sistema I, mostró una mancha principal con $R_f=0.47$. El rendimiento fué de 3.2 g (87.91%). El producto crudo se utilizó como tal para la siguiente reacción.

6.8.2 Reduciendo con hierro en polvo y ácido clorhídrico

En un matraz de 100 ml con tres bocas 14/20, adaptado con columna Vigreux y sobre ella un globo con nitrógeno, y en las dos bocas restantes dos septa, uno de ellos atravesado por una varilla de vidrio utilizada para agitar la mezcla de reacción., se adicionaron 1.0 g (3.042 mmol) de **4**, 0.85 g (0.01521 mol; 5 eq) de hierro en polvo, 10 ml de una mezcla al 50% de agua-etilenglicol y tres gotas de ácido clorhídrico 37%. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 120°C. La agitación se realizó con la varilla de vidrio cada 15 min. A los 90 min de reacción se adicionaron 0.34 g (6.084 mmol; 2 eq) de hierro. Se continuó el calentamiento y la agitación. A las 4 horas de reacción se adicionaron 0.51 g (9.126 mmol; 3 eq) de hierro. La mezcla de reacción se continuó calentando (6-9 hr de reacción) hasta verificar por CCF la desaparición del compuesto **4**. Se adicionaron 30 ml de etanol y se adaptó un condensador en posición de reflujo.

La mezcla se calentó a reflujo por 30 min., después se filtró utilizando una capa de celita y lavó con etanol hirviendo. El disolvente se destiló con el rotavapor. Al residuo se le adicionaron 50 ml de acetato de etilo, se neutralizó con una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio y la mezcla resultante se filtró nuevamente utilizando una capa de celita. Del filtrado se extrajo el producto con 2 porciones más de acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas se juntaron, lavaron tres veces con agua (15 ml c/u) y secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante el rotavapor. El producto crudo, 0.817 g (90%), un líquido viscoso oscuro, en CCF sistema I mostró una mancha principal con $R_f=0.33$.

6.8.3 Reduciendo por hidrogenación catalítica

En un reactor de 500 ml se colocaron 15.0 g (0.0456 mol) de **4**, 1.5 g de paladio/carbono al 10% y 200 ml de acetato de etilo. El reactor se adaptó al hidrogenador marca Parr y se inició la inyección del hidrógeno. La reacción se llevó a cabo en 4 horas y se gastaron 191.5 lb/plg₂ de hidrógeno. Al finalizar la reacción, se separó el catalizador por filtración a través de un embudo de vidrio poroso y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El concentrado se colocó en un vaso de pp de 500 ml con agua y mantuvo en agitación por 1 hora. El sólido obtenido se separó por filtración, lavó y dejó secar. El producto, 13.05 g (95.8%), un sólido café oscuro, en CCF sistema II mostró 2 manchas, la principal con $R_f=0.49$. El producto crudo se utilizó para la siguiente reacción.

6.9 Obtención de 4-Cloro-5-(1-naftoxi)-2-amino-N-metilaniлина (7)

6.9.1 Reduciendo con cloruro estanoso dihidratado

En un matraz de 250 ml con una boca 24/40, adaptado con condensador en posición de reflujo y sobre éste un globo con nitrógeno, se colocaron 4.0 g (0.0122 mol) de **5**, 22.0 g (0.0975 mol; 8 eq.) de cloruro estanoso dihidratado, 100 ml de etanol y 30 ml de acetona. La mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite. A los 30 min. se adicionaron 11.0 g (0.0488 mol; 4 eq) de cloruro estanoso dihidratado y se continuó el calentamiento. Al verificar por CCF la desaparición de (**5**), la mezcla de reacción se dejó enfriar y vertió en un vaso de precipitados, donde se neutralizó (pH 7-8) con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. Después se concentró el

rotavapor, y el sólido obtenido se extrajo con acetato de etilo (3 porciones de 30 ml). Los extractos orgánicos se unieron, lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces de 20 ml c/u) y secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el acetato de etilo con el rotavapor se obtuvo una miel oscura, la cual mostró dos manchas en CCF sistema I. El rendimiento fué aproximadamente del 90% (3.3 g)

6.9.2 Reduciendo con hierro en polvo y ácido clorhídrico

En un matraz de 100 ml con 3 bocas 14/20, adaptado con columna Vigreux y encima de ésta un globo con nitrógeno, y en las otras dos bocas dos septa uno de ellos atravesado con una varilla de vidrio, se colocaron 1.0 g (3.042 mmol) de **5**, 0.85 g (0.0152 mol; 5 eq) de hierro en polvo, 10 ml de una mezcla agua/etilenglicol 50:50 y 0.1 ml de ácido clorhídrico 37%. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 120°C y bajo atmósfera de nitrógeno. A los 90 min. y posteriormente a las 3 horas se adicionaron 0.85 g (0.0152 mol; 5 eq) de hierro en polvo. La reacción tardó 12 horas aproximadamente. Al verificar en CCF la desaparición de **5** se adicionaron 30 ml de etanol y 200 mg de hidrosulfato de sodio. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Después se filtró a través de celita, lavando con etanol hirviendo. El disolvente se destiló con el rotavapor. Al concentrado se le adicionaron 50 ml de acetato de etilo y neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. La mezcla se volvió a filtrar a través de celita. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 veces por 30 ml) y se secó con sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo se eliminó usando el rotavapor hasta obtener un líquido viscoso, la cual mostró dos manchas en CCF sistema II. La mancha principal con un $R_f=0.66$. El rendimiento fué de 90-95%.

6.9.3. Obtención del diclorhidrato de 4-cloro-5-(1-naftoxi)-2-amino-N-metilaniлина mediante hidrogenación catalítica

En un reactor de 500 ml se colocaron 20.0 g de **5**, 2.0 g de paladio/carbón al 5%, 20 ml (8.57 g; 0.235 mol; 3.86 eq) de ácido clorhídrico concentrado al 37% y 200 ml de etanol. El reactor se adaptó al hidrogenador marca Parr. Antes de iniciar la inyección del hidrógeno la mezcla de reacción se calentó a 30°C con agitación, al alcanzarse la temperatura se inyectó el hidrógeno. La reacción duró 7-7.5 horas y se gastaron 373 lb/plg² de hidrógeno. Al acabar la reacción se adicionaron 100 ml de etanol acuoso (70%) a la mezcla y se calentó hasta alcanzar la ebullición, inmediatamente después, la mezcla se filtró para eliminar el catalizador y lavó con más etanol acuoso caliente. Posteriormente, se eliminó

el disolvente con el rotavapor hasta obtener un sólido rosa claro, el cual mostró 2 manchas en CCF sistema II, la mayoritaria con $R_f=0.75$.

6.10. Obtención de 5-Cloro-2-mercapto-1-metil-6-(2-naftoxi)bencimidazol (8)

En un matraz de 500 ml con una boca 24/40 adaptado con condensador en posición de reflujo, encima de éste una columna Vigreux y sobre ella un globo con nitrógeno, se colocaron 10.0 g (0.0335 mol) de **6**, 3.76 g (0.067 mol; 2 eq.) de hidróxido de potasio, 4.0 ml (5.10 g; 0.067 mol; 2 eq.) de disulfuro de carbono, 150 ml de etanol y 10 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo suave en un baño de aceite a 60-65°C, bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación magnética vigorosa. A las dos horas de reacción se adicionaron otros 4.0 ml (5.10 g; 0.067 mol; 2 eq.) de disulfuro de carbono y se continuó el calentamiento. A las 6 horas se verificó mediante CCF la finalización de **6**. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se llevó a pH 5-6 utilizando ácido acético glacial. Se obtuvo un producto sólido, el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua helada y se dejó secar. En las aguas madres de reacción no hubo producto. El producto crudo, 9.5 g (83.3%), un sólido café claro, no cristalino, con p.f. 269-270°C, en CCF sistema II, mostró una sola mancha con $R_f=0.31$.

El espectro de IR (No. 13) presentó bandas en 3422 (-NH-R de la forma tautomérica tiona); 3134-3062 (C-H ins); 2942 (C-H sat); 2600 (-SH); 1632, 1484 (C=C); 1600 (C=N); 1270 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 14) mostró señales a 3.2 (s, ancho, 1H, -SH, intercambio D_2O); 3.55 (s, 3H, -CH₃); 6.7- 7.9 (m, 7H, H en naftaleno); 7.06 (s, H en C₇); 7.2 (s, H en C₄). El espectro de masas (introducción directa) (No. 15) presentó un M^+ de m/z 340.25 (100%)=p.b.; $M+2$ de m/z 342.25 (44%).

6.11. Obtención de 5-Cloro-2-mercapto-1-metil-6-(1-naftoxi)bencimidazol (9)

En un matraz de 1000 ml con una boca 24/40 adaptado con refrigerante en posición de reflujo, sobre él una columna Vigreux y encima de ésta un globo con nitrógeno, se colocaron 16.4 g (0.0547 mol) del diclorhidrato de **7**, 13.2 g (0.235 mol) de hidróxido de potasio disueltos en 15 ml de agua y 300 ml de

etanol. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno, durante 15 min para obtener la diamina libre. Después se adicionaron 6.82 g (0.1216 mol; 2.2 eq) de hidróxido de potasio disueltos en 7 ml de agua y 7.3 ml (9.26 g; 0.1216 mol; 2.2 eq) de disulfuro de carbono. La mezcla se calentó bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación magnética en un baño de aceite a 65-70°C. A las 2 horas de reacción se adicionaron otros 7.3 ml (9.26 g; 0.1216 mol; 2.2 eq) de disulfuro de carbono y se continuó el calentamiento. A las 5 horas se adicionaron otros 3.7 ml (4.6 g; 0.0608 mol; 1.1 eq) de disulfuro de carbono. A las 7 horas se observó en CCF la finalización de 7 y además se formó un sólido. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se llevó a pH 5-6 con ácido acético lacial. Posteriormente se colocó en baño de hielo y el sólido formado se separó por filtración, lavó con etanol frío y secó al aire. De las aguas de reacción no se obtuvo más producto. El producto crudo, 15.79 g (84.2%), un sólido café oscuro en forma de polvo, mostró dos manchas en CCF sistema II, la mayoritaria con $R_f=0.32$. El producto crudo se recristalizó de una mezcla etanol-acetona 50:50, obteniéndose un sólido cristalino blanco anaranjado claro con p.f. 272-273°C.

El espectro de IR (No. 16) dió bandas en 3130, 3036 (C-H ins); 2940 (C-H sat); 2758 (-SH); 1596, 1498 (C=C); 1576 (C=N); 1274 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 17) mostró señales a 3.25 (s, ancho, 1H, -SH); 3.58 (s, 3H, N-CH₃); 6.5-8.9 (m, 7H, H en naftaleno); 7.34 (s, 1H, H en C₇); 7.4 (s, 1H, H en C₄). El espectro de masas (int. directa) (No. 18) presentó un M⁺ de m/z 340.25 (100%)=p.b.; M+2 de m/z 342.15 (43%).

6.12. Obtención de 5-Cloro-1-metil-2-metilto-6-(2-naftoxi)bencimidazol (10)

En un matraz de 250 ml con 3 bocas 24/40 adaptado con termómetro, globo con nitrógeno y un septum, se colocaron 7.0 g (0.0205 mol) de 8 y 70 ml de acetona. La mezcla se mantuvo en agitación mientras se adicionaron 1.2 g (0.0215 mol; 1.05 eq) de hidróxido de potasio disueltos en 2 ml de agua. Cuando se hubo alcanzado la disolución total de 8, la mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo picado-metanol, manteniéndola a una temperatura entre 0-5°C. En esas condiciones se adicionaron, gota a gota y con agitación vigorosa, 3.05 g (1.34 ml; 0.0215 mol; 1.05 eq) de yoduro de metilo. Al finalizar este paso se retiró el baño de hielo y colocó uno de agua a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación hasta lograr la homogenización total (30 min). La mezcla se enfrió nuevamente y el sólido formado se separó por filtración al vacío y lavó con acetona helada, obteniéndose un sólido blanco que mostró una sola

mancha en CCF sistema IV con $R_f=0.64$. De las aguas madres de la reacción se obtuvo un sólido morado que presentó 3 manchas en CCF sistema IV, siendo la mayoritaria la que tiene un $R_f=0.64$. El rendimiento total fué del 94.91% (2.7 g sólido blanco y 4.2 sólido morado). El producto blanco se recristalizó de etanol. El producto puro fué un sólido cristalino blanco con p.f. 101-103°C.

El espectro de IR (No. 19) mostró bandas en 3052 (C-H ins); 2930 (C-H sat); 1628, 1484 (C=C); 1598 (C=N); 1250 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 20) mostró señales a 2.76 (s, 3H, S-CH₃); 3.6 (s, 3H, N-CH₃); 6.9-7.8 (m; 7H, H en naftaleno); 7.1 (s, H en C₇); 7.55 (s, H en C₄). El espectro de masas (int. directa) (no. 21) presentó un M⁺ de m/z 354.20 (100%)=p.b.; M+2 de m/z 356.20 (43%).

6.13. Obtención de 5-Cloro-1-metil-2-metil-6-(1-naftoxi)bencimidazol (11)

En un matraz de 250 ml con 3 bocas 24/40 adaptado con termómetro, varilla de agitación mecánica y globo con nitrógeno, se colocaron 15.5 g (0.0454 mol) de **9** y 100 ml de acetona. La mezcla se mantuvo en agitación mientras se adicionaron 2.7 g (0.0477 mol; 1.05 eq) de hidróxido de potasio disueltos en 5 ml de agua. Al observar la disolución total de **9**, la mezcla se enfrió en un baño de hielo-metanol a una temperatura entre 0-5°C. En estas condiciones se adicionaron, gota a gota, 6.77 g (2.96 ml; 0.0477 mol; 1.05 eq) de yoduro de metilo. La reacción se mantuvo en agitación durante 30 min. Después, se adicionaron 3.38 g (1.5 ml; 0.0234 mol; 0.5 eq) de yoduro de metilo. Se continuó la agitación en un baño de agua a temperatura ambiente. Al verificar por CCF la desaparición de **9** (1 hora) la mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados de 1000 ml conteniendo 300 g de hielo picado y agitando fuertemente. El sólido formado se filtró al vacío, lavó con agua fría y secó. El producto crudo, 16 g (98%), un sólido rojo oscuro, mostró 2 manchas en CCF sistema II. La principal con un $R_f=0.6$. El producto se recristalizó de una mezcla etanol-metanol 60:40 y decoloró con carbón tres veces. El producto puro fué un sólido cristalino beige claro con p.f. 124.5-125.5°C.

El espectro de IR (No. 22) presentó bandas en 3050 (C-H ins); 2926 (C-H sat); 1628, 1466 (C=C); 1596 (C=N); 1250 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 23) presentó señales a 2.72 (s, 3H, S-CH₃); 3.38 (s, 3H, N-CH₃); 6.4-8.3 (m, 7H, H en naftaleno); 6.74 (s, 1H, H en C₇); 7.62 (s, 1H, H en C₄). El espectro de

masas (int. directa) (No. 24) mostró un M^+ de m/z 354.20 (100%)=p.b.; $M+2$ de m/z 356.20 (46%).

6.14. Obtención de 3-Cloro-4-(2-naftoxi)nitrobenzoceno (13)

En un matraz de 1000 ml con una boca 24/40, adaptado con condensador en posición de reflujo y sobre éste un globo con nitrógeno, se colocaron 50.0 g (0.260 mol) de 3,4-dicloronitrobenzoceno, 41.2 g (0.286 mol; 1.1 eq.) de 2-naftol, 39.5 g (0.286 mol; 1.1 eq.) de carbonato de potasio, 300 ml de dimetilformamida y 10 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo, con agitación magnética, por 90 min. con un baño de aceite y bajo atmósfera de nitrógeno. Al término del calentamiento, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después se vertió sobre un vaso de precipitado de 1000 ml conteniendo 1 kg de hielo picado, agitando vigorosamente. La fase líquida fué separada por decantación y el sólido fué tratado con agua fría, dejándolo en agitación por 30 min. Después éste se separó por filtración al vacío, lavó tres veces con agua helada y dejó secar. El producto crudo, 77.5 g (99.5%), un sólido verde-amarillento, mostró en CCF sistema III dos manchas, la principal $R_f=0.28$. El producto crudo se recrystalizó de etanol, obteniéndose un sólido cristalino blanco con p.f. 77-78°C. El rendimiento fué del 80% en la primer colecta.

El espectro de IR (No. 25) mostró bandas en 3056 (C-H ins); 1580, 1462 (C=C); 1514, 1340 (Ar-NO₂); 1262, 1248 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 26) presentó señales a 7.0-8.25 (m, 7H, H en naftaleno); 7.1 (dd, J=6 Hz y J<1 Hz, 1H, H en C₅); 7.95 (dd, J=6 Hz y J=2 Hz, 1H, H en C₆); 8.2 (d, J=2 Hz, 1H, H en C₂). El espectro de CG-EM (No. 27) presentó un M^+ de m/z 299.00 (100%)=p.b.; $M+2$ de m/z 301.00 (36%).

6.15. Obtención de 3-Cloro-4-(1-naftoxi)nitrobenzoceno (14)

En un matraz de 1000 ml con una boca 24/40, adaptado de condensador en posición de reflujo y sobre él un globo con nitrógeno, se colocaron 50.0 g (0.260 mol) de 3,4-dicloronitrobenzoceno, 41.2 g (0.286 mol; 1.1 eq.) de 1-naftol, 39.5 g (0.286 mol; 1.1 eq.) de carbonato de potasio, 300 ml de dimetilformamida y 10 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo, con agitación magnética, por 1 hora con un baño de aceite y bajo atmósfera de nitrógeno. Al finalizar el

calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y vertió sobre un vaso de precipitado de 1000 ml conteniendo 1 kg de hielo picado, agitando vigorosamente. La fase líquida fué separada del sólido formado por decantación, adicionando agua fría a éste último y dejándolo en agitación por 30 min. El sólido se separó por filtración al vacío, lavó tres veces con agua fría y dejó secar. El producto crudo, 76.0 g (97.6%), un sólido parduzco, mostró una mancha principal $R_f=0.27$ en CCF sistema III. El producto se recristalizó de etanol, obteniéndose un sólido blanco puro, no cristalino, con p.f. 80.5-81.5°C. El rendimiento es del 78 %.

El espectro de IR (No. 28) dió bandas en 3060 (C-H ins); 1584, 1474 (C=C); 1518, 1346 (Ar-NO₂); 1260 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 29) presentó señales a 6.7-8.3 (m, 7H, H en naftaleno); 6.8 (dd, J=6 Hz y J<1 Hz, 1H, H en C₅); 7.95 (dd, J=6Hz y J=2 Hz, 1H, H en C₆); 8.28 (d, J=2 Hz, 1H, H en C₂). El espectro de CG-EM (No. 30) mostró un M⁺ de M7z 299.00 (100%)=p.b.; M+2 de m/z 301.00 (33%).

6.16 Obtención 3-Cloro-4-(2-naftoxi)anilina (15)

6.16.1. Reduciendo con hierro en polvo y ácido clorhídrico concentrado.

En un matraz de 1000 ml con 3 bocas 24/40, adaptado con refrigerante en posición de reflujo y sobre éste un globo con nitrógeno, un septum atravesado por una varilla de vidrio, y un tapón, se colocaron 40.0 g (0.133 mol) de **13**, 22.3 g (0.399 mol; 3 eq) de hierro en polvo activado, 100 ml de isopropanol, 50 ml de etilenglicol, 30 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado 37%. La mezcla se calentó a reflujo con un baño de aceite, bajo atmósfera de nitrógeno y agitando con la varilla de vidrio. A las 2 y 4 horas de reacción se adicionó 22.3 g (0.399 mol; 3 eq) y 15.0 g (0.268 mol; 2 eq) de hierro en polvo respectivamente. A las 5.5 horas de reacción se verificó mediante CCF sistema III la desaparición de **13** y la obtención de un producto único. Después se adicionaron 50 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo por 30 min. A continuación, la mezcla, se filtró al vacío en caliente y lavó con etanol hirviendo. El disolvente fué eliminado con el rotavapor. La mezcla obtenida se llevó a pH=12 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. El producto fué extraído con 3 porciones de acetato de etilo (50 ml cada una). Las fases orgánicas fueron reunidas, lavadas con agua y secadas con sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue eliminado

con el rotavapor hasta obtener un líquido viscoso oscuro, que mostró una sola mancha $R_f=0.41$, en CCF sistema IV. El rendimiento fue aproximadamente 90%.

6.16.2. Reduciendo por hidrogenación catalítica

En un reactor de 500 ml se colocaron 50.0 g (0.1668 mol) de **13**, 5.0 g de catalizador paladio sobre carbono al 10% y 250 ml de acetato de etilo. El reactor fue adaptado al hidrogenador marca Parr, y se inició la inyección de hidrógeno. El proceso consumió 1279 lb/plg² y requirió 2-2.5 hrs. Al finalizar la reacción, la mezcla se filtró al vacío, separando el catalizador. El producto disuelto en acetato de etilo se usó como tal para la siguiente reacción.

6.17. Obtención 3-Cloro-4-(1-naftoxi)anilina (16)

6.17.1. Reduciendo con hierro en polvo y ácido clorhídrico concentrado.

En un matraz de 1000 ml con 3 bocas 24/40, adaptado con refrigerante en posición de reflujo y sobre éste un globo con nitrógeno, un septum atravesado por una varilla de vidrio, y un tapón, se colocaron 40.0 g (0.133 mol) de **14**, 22.3 g (0.399 mol; 3 eq) de hierro en polvo activado, 100 ml de isopropanol, 50 ml de etilenglicol, 30 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado 37%. La mezcla se calentó a reflujo con un baño de aceite bajo atmósfera de nitrógeno y agitando con la varilla de vidrio. A las 2 y 4 horas de reacción se adicionaron 22.3 g (0.399 mol; 3 eq) y 15.0 g (0.268 mol; 2 eq) de hierro en polvo respectivamente. A las 5.5 horas de reacción se verificó mediante CCF sistema III la finalización de **14** y la obtención de un producto único. Después se adicionaron 50 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo por 30 min, a continuación se filtró al vacío en caliente y lavó con etanol hirviente. El disolvente fue eliminado con el rotavapor. La mezcla obtenida se llevó a pH=12 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. El producto se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo (50 ml cada una). Las fases orgánicas fueron reunidas, lavadas con agua y secadas con sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue eliminado con el rotavapor hasta obtener una miel oscura, que mostró una sola mancha $R_f=0.76$ en CCF sistema IV. El rendimiento es aproximadamente 95%.

6.17.2. Reduciendo por hidrogenación catalítica

En un reactor de 500 ml se colocaron 50.0 g (0.1668 mol) de **14**, 5.0 g de catalizador paladio sobre carbono al 10% y 250 ml de acetato de etilo. El reactor se adaptó al hidrogenador marca Parr y se inició la inyección de hidrógeno. El proceso consumió 1279 lb/plg² y requirió 2-2.5 hrs. Al finalizar la reacción, la mezcla se filtró al vacío, separando el catalizador. El producto disuelto en acetato de etilo se usó como tal para la siguiente reacción.

6.18. Obtención de 3-Cloro-4-(2-naftoxi)acetanilida (17)

Al producto obtenido en 6.16.2. disuelto en acetato de etilo se le adicionaron 108.2 g (100 ml; 1.0598 moles) de anhídrido acético, 0.5 ml de ácido sulfúrico concentrado y adaptó una trampa de humedad. La mezcla se mantuvo en agitación durante 30 min. Después se vertió en un vaso de precipitado de 1000 ml conteniendo 300 ml de agua y se agitó durante 15 min. A continuación se vertió en un embudo de separación. La fase orgánica fué lavada con agua (3 veces por 75 ml) y secada con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó con el rotavapor hasta obtener un sólido, el cual fué lavado nuevamente con agua, filtrado al vacío y secado. El producto crudo, 51.15 g (98.37%), un sólido café claro, mostró una mancha principal $R_f=0.19$ en CCF sistema IV. El producto se recrystalizó de etanol, obteniéndose un sólido cristalino café claro (65% de rendimiento) y tuvo un p.f. 126-128°C.

El espectro de IR (No. 31) mostró bandas en 3252 (-NH-R); 3058 (C-H ins); 1652, 1462 (C=C); 1632 (-CO-); 1510 (N-C=O); 1254 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 32) presentó señales a 2.33 (s, 3H, -CO-CH₃); 7.1-8.1 (m, 7H, H en naftaleno); 7.15 (dd, J=6 Hz y J<1 Hz, 1H, H en C₅); 7.69 (dd, J=6 Hz y J=2 Hz, 1H, H en C₆); 7.9 (d, J=2 Hz, 1H, H en C₂). El espectro de CG-EM (No. 33) presentó un M⁺ de m/z 311.00 (64%); M+2 de m/z 312.90 (23%); p.b de m/z 127.00.

6.19. Obtención de 3-Cloro-4-(1-naftoxi)acetanilida (18)

Al producto obtenido en 6.17.2. disuelto en acetato de etilo se le adicionaron 108.2 g (100 ml; 1.0598 moles) de anhídrido acético, 0.5 ml de ácido sulfúrico concentrado y adaptó una trampa de humedad. La mezcla se mantuvo en agitación durante 30 min. Después se vertió en un vaso de precipitado de 1000 ml conteniendo 300 ml de agua y se agitó durante 15 min. A continuación se vertió en un embudo de separación. La fase orgánica fue lavada con agua (3 veces por 75 ml) y secada con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó con el rotavapor hasta obtener un sólido, el cual fue lavado nuevamente con agua, filtrado al vacío y secado. El producto crudo, 50.4 g (96.93%), un sólido café rojizo claro, mostró una mancha principal $R_f=0.33$ en CCF sistema II. El producto se recristalizó de etanol, obteniéndose un sólido cristalino café claro (75% de rendimiento) y tuvo un p.f. 132-135°C.

El espectro de IR (No. 34) mostró bandas en 3260 (N-H); 3072 (C-H ins); 1610, 1490 (C=C); 1730 (-CO-); 1620 (N-CO-); 1194 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 35) presentó señales a 2.13 (s, 3H, -CO-CH₃); 6.6-8.3 (m, 7H, H en naftaleno); 6.83 (dd, J=6 Hz y J<1 Hz, 1H, H en C₅); 7.46 (dd, J=6 Hz y J=2 Hz, 1H, H en C₆); 7.74 (d, J=2 Hz, 1H, H en C₂). El espectro de CG-EM (No. 36) mostró un M⁺ de m/z 311.00 (47%); M+2 de m/z 312.90 (16%); p.b. de m/z 127.00.

6.20. Obtención de 5-Cloro-4-(2-naftoxi)-2-nitroacetanilida (19)

En un matraz de 250 ml con 3 bocas 24/40, adaptado con termómetro, embudo de presiones igualadas y globo con nitrógeno, se colocaron 10.0 g (0.0320 mol) de **17**, 150 ml de 2-nitropropano, 25 ml de anhídrido acético y 10 ml de ácido acético. La mezcla se mantuvo en agitación hasta lograr la disolución total de **17**, después se enfrió a -20°C con un baño de hielo seco-isopropanol. A esta temperatura se adicionó, gota a gota y con agitación vigorosa, una solución de 7.87 g (5 ml; 0.1249 mol; 3.9 eq) de ácido nítrico fumante, los cuales fueron previamente adicionados, a una temperatura de 0°C, a 45 ml de anhídrido acético. Al finalizar la adición, la mezcla se dejó en agitación 30 min más. Después se cambió el baño de hielo seco-isopropanol por uno de agua y se suspendió la agitación. En esas condiciones, la mezcla se mantuvo por 24 hr. Al verificar por CCF la formación mayoritaria de **19**, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación, lavó con solución saturada de cloruro de sodio (4

veces por 25 ml). Después la fase orgánica se enfrió en un baño de hielo seco. El sólido formado se separó por filtración al vacío, lavado con etanol helado y dejó secar. El líquido filtrado se concentró con el rotavapor, de donde se obtuvo otro sólido. El producto, un sólido café-amarillento, mostró una mancha mayoritaria $R_f=0.63$ en CCF sistema I, y este sólido se obtuvo con un rendimiento del 70% aproximadamente. El producto se recrystalizó de etanol dos veces para obtener un sólido amarillo muy claro con p.f 186-188.5°C.

El espectro de IR (No. 37) presentó bandas en 3320 (-N-H); 3122 (C-H ins); 1678 (-CO-); 1628, 1462 (C=C); 1576, 1490, 1336 (Ar-NO₂); 1530 (N-CO-); 1208 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 38) mostró señales a 1.5 (s, 1H, NH intercambio D₂O); 2.3 (s, 3H, -CO-CH₃); 7.1-8.78 (m, 6H, H en naftaleno); 7.20 (s, 1H, H en C₂); 7.97 (s, 1H, H en C₅); 9.08 (s, 1H, disolvente ácido remanente). El espectro de masas (int. directa) (No. 39) presentó un M⁺ de m/z 401.50 (25%); M+2 de m/z 403.65 (8%); p.b de m/z 359.30.

Como se mencionó anteriormente, los datos obtenidos para este compuesto no le correspondieron, pues el compuesto obtenido fue aquel con un grupo nitro en el anillo de naftaleno, muy posiblemente en posición uno.

6.21. Obtención de 5-Cloro-4-(1-naftoxi)-2-nitroacetanilida (20)

En un matraz de 1000 ml con 3 bocas 24/40, adaptado con termómetro, embudo de presiones iguales y agitación mecánica, se colocaron 30.0 g (0.0962 mol) de 18, 300 ml de 2-nitropropano, 75 ml de anhídrido acético y 30 ml de ácido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta lograr la disolución total de 18. Después se enfrió a -20°C con un baño de hielo seco-isopropanol y se adicionó, con agitación vigorosa, una solución de 26.61 g (15 ml; 0.3747 mol; 3.9 eq) de ácido nítrico fumante, los cuales fueron previamente adicionados, a una temperatura de 0°C, sobre 135 ml de anhídrido acético. Al finalizar la adición se cambió el baño de hielo seco-isopropanol por uno de agua a temperatura ambiente. Al observar la formación de un sólido amarillo limón, se adicionaron 300 ml de anhídrido acético para disolverlo. La solución se agitó por 30 min más y después se dejó en reposo por 36 hr. Al confirmar por CCF la formación del producto 20, la solución se vertió sobre un vaso de precipitado de

3000 ml y se adicionaron 750 ml de agua, agitando durante 12 hr. El sólido formado se separó por decantación, lavó con más agua y etanol, filtró al vacío y dejó secar. Del líquido decantado se extrajo otra fracción del producto con cloroformo (3 veces por 100 ml). Las fases orgánicas fueron reunidas y concentradas con el rotavapor. El producto crudo total, 32.2 g (93.81%), un sólido amarillo-naranja, mostró una mancha mayoritaria $R_f=0.45$ en CCF sistema I después de correr dos veces la plâcâ. El producto se recrystalizó de etanol-tolueno y después de etanol para obtener un sólido amarillo limón, en forma de hilos muy finos, similar a la fibra de vidrio, con p.f. 219-220°C.

El espectro de IR (No. 40) presentó bandas en 3316 (N-H); 3050 (C-H ins); 2740 (C-H sat); 1652 (-CO-); 1546, 1490, 1318 (Ar-NO₂); 1420 (C=C); 1250 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 41) mostró señales a 1.5 (s, 1H, NH, intercambio D₂O); 2.25 (s, 3H, -CO-CH₃); 6.5 (d, J=6 Hz, 1H, H en C₂ del anillo del naftaleno); 7.14 (s, 1H, H en C₂); 7.45-8.7 (m, 4H, H en naftaleno) 7.97 (s, 1H, H en C₅); 8.10 (d, J=6 Hz, 1H, H en C₃ del anillo del naftaleno); 9.02 (s, 1H, disolvente ácido remanente). El espectro de masas (int. directa) (No. 42) presentó un M⁺ de m/z 401.75 (49%); M+2 de m/z 403.65 (18%); p.b. de m/z 359.55.

En este caso los datos espectroscópicos corresponden también al compuesto que presenta doble nitración, detectándose que la segunda nitración fue en el anillo del naftaleno.

6.22. Obtención de 5-Cloro-4-(2-naftoxi)-2-nitro-N-metilacetanilida (21)

En un matraz de 25 ml con 2 bocas 14/20 adaptado con termómetro y refrigerante de aire, se colocaron 10.0 g (0.0280 mol) de 19, 10.59 g (7.99 ml, 0.084 mol, 3 eq) de sulfato de dimetilo y 15 ml de acetona. La mezcla se calentó a 30-35°C en un baño de agua y se mantuvo en agitación. A esa temperatura se adicionó, gota a gota, una solución de 3.36 g (0.084 mol, 3 eq) de hidróxido de sodio en 8 ml de agua. Durante toda la adición se mantuvo la misma temperatura. Se dejó en agitación 20 min y al verificar por CCF la desaparición de la materia prima, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y el sólido amarillo claro formado se separó por filtración con vacío, lavó con agua y dejó secar al aire. El filtrado se vertió en un vaso de precipitados con hielo picado y agitó por 4 h. El sólido amarillo oscuro formado se separó por filtración con vacío, lavó tres veces con agua y dejó secar. El rendimiento de los dos sólidos fué de 10.0

g (96.34%). El primer producto se recristalizó de etanol-tolueno (60:40) obteniéndose un sólido cristalino, que por CCF mostró una sola mancha ($R_f=0.2$, sist. I, corrido dos veces), y con p.f. 176-177°C.

El espectro de IR (No. 43) presentó bandas en 3062 (C-H ins); 2955 (C-H sat); 1649 (-CO-) 1607,1491 (C=C); 1529, 1343 (Ar-NO₂); 1227 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 44) mostró señales a 1.82 y 2.19 (s, 3H, -CO-CH₃); 3.15 y 3.37 (s, 3H, N-CH₃); 7.0-8.8 (m, 6H, H en naftaleno); 7.15 (s, 1H, H en C₂); 8.10 (s, H en C₅). El espectro de masas (int. directa) (No. 45) presentó un M⁺ de m/z 417.20 (2%); M+2 de m/z 419.20 (1%); p.b. de m/z 369.25.

Los datos espectroscópicos corresponden para el derivado con un grupo nitro adicional en el anillo de naftaleno.

6.23. Obtención de 5-Cloro-4-(1-naftoxi)2-nitro-N-metilacetanilida (22)

En un matraz de 100 ml con 2 bocas 14/20, adaptado con termómetro y refrigerante de aire, se colocaron 14.0 g (0.0392 mol) de **20**, 14.83 g (11.18 ml, 0.118 mol, 3 eq) de sulfato de dimetilo y 25 ml de acetona. La mezcla se calentó a 30-35°C en un baño de agua y se mantuvo en agitación. A esa temperatura se adicionó, gota a gota, una solución de 4.7 g (0.118 mol, 3 eq) de hidróxido de sodio en 15 ml de agua. Durante toda la adición se mantuvo la misma temperatura. Se dejó en agitación 35 min y al verificar por CCF la desaparición de la materia prima, la mezcla se vertió en un vaso de precipitados con hielo picado, se dejó en agitación por 6.5 h. El sólido formado se separó por filtración con vacío, lavó tres veces con agua y dejó secar. El producto crudo, 14.0 g (96.35%), un sólido anaranjado ligeramente oscuro, presentó una mancha mayoritaria en CCF ($R_f=0.22$, sist. I corrido dos veces) El producto se recristalizó de etanol-tolueno (50:50) obteniéndose un sólido cristalino amarillo con p.f 147.5-148.5°C.

El espectro de IR (No. 46) presentó bandas en 1671 (-CO-); 1610,1488 (C=C); 1571 (N-CO-); 1520, 1340 (Ar-NO₂), 1240 (C-O-C). Su espectro de RMP (No. 47) mostró señales a 1.98 y 2.3 (s, 3H, CO-CH₃); 3.29 y 3.54 (s, 3H, N-CH₃); 6.75-8.9 (m, 4H, H en naftaleno); 6.83 (d, J=6 Hz, 1H, H en C₂ de anillo de naftaleno); 6.95 (s, 1H, H en C₂); 7.65 (d, J=6 Hz, 1H, H en C₃ del naftaleno);

7.88 (s, 1H, H en C₅). El espectro de masas (int. directa) (No. 48) presentó un M⁺ de m/z 417.20 (3%); M+2 de m/z 419.20 (1%); p.b de m/z 369.25.

Los datos espectroscópicos concordaron con los de un compuesto con una doble nitración, y no el que se deseaba.

6.24. Obtención de 5-Cloro-4-(2-naftoxi)-2-nitro-N-metilnilina (23)

6.24.1 Obtenido por hidrólisis básica utilizando hidróxido de sodio

En un matraz de 100 ml con una boca 24/40, adaptado con refrigerante en posición de reflujo, se colocaron 9.0 g (0.0242 mol) de **21** y 50 ml de metanol. La mezcla se calentó a reflujo con un baño de aceite, agitó y lentamente se adicionó un solución de 1.94 g (0.0484 mol, 2 eq) de hidróxido de sodio disueltos en 5 ml de agua. Terminada la adición, la mezcla se dejó en reflujo 1.5 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, vertió sobre un vaso de precipitados conteniendo hielo picado, agitando vigorosamente. El sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con agua y dejó enfriar. El producto, 7.2 g (90.56%), un sólido anaranjado, mostró una mancha principal en CCF (R_f=0.51, sist. I).

6.24.2 Obtenido por hidrólisis ácida utilizando ácido clorhídrico

En un matraz de 250 ml con una boca 24/40, adaptado con una trampa de Diens-Stark y encima de ésta un condensador en posición de reflujo, se colocaron 2.0 g (0.0054 mol) de **21**, 200 ml de etanol y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado (37%). La mezcla se calentó a ebullición del disolvente con un baño de aceite y agitación magnética. El etanol se fue eliminando y adicionando disolvente nuevo. Se adicionaron también 30 ml más de ácido clorhídrico concentrado. Al verificar por CCF la desaparición de la materia prima, se eliminó el disolvente casi hasta sequedad, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, vertió sobre agua fría, agitando. El sólido se separó por filtración al vacío, lavó repetidamente con agua y dejó secar. El producto, 1.8 g (98.8%), un sólido anaranjado mostró una mancha principal en CCF (R_f=0.74, sist VI)

El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida se recristalizó de etanol-cloroformo (85:15), obteniéndose un sólido cristalino anaranjado, en forma de agujas, con p.f. 216-217°C.

El espectro de IR (No. 49) mostró bandas en 3362 (NH-R); 1626, 1498 (C=C); 1570, 1336 (Ar-NO₂); 1238 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 50) presentó señales en 3.23 (s, 3H, N-CH₃); 7.2-9.0 (m, H en naftaleno); 7.25 (s, H en C₂); 8.0 (s, H en C₅). El espectro de masas (int. directa) (No. 51) mostró un M⁺ de m/z 373.25 (100%)=p.b.; M+2 de m/z 375.15 (37%).

Los datos del espectro de masas confirmaron que el compuesto obtenido sufrió una doble nitración.

6.25. Obtención de 5-Cloro-4-(1-naftoxil)-2-nitro-N-metilanilina (24)

6.25.1 Obtenido por hidrólisis básica utilizando hidróxido de sodio

En un matraz de 100 ml con una boca 24/40, adaptado con refrigerante en posición de reflujo, se colocaron 4.15 g (0.0112 mol) de **22** y 50 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo con un baño de aceite, agitó y lentamente se adicionó un solución de 1.12 g (0.028 mol, 2.5 eq) de hidróxido de sodio disueltos en 5 ml de agua. Terminada la adición, la mezcla se dejó en reflujo 2.5 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, vertió sobre un vaso de precipitados conteniendo hielo picado, agitando vigorosamente. El sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con agua y dejó enfriar. El producto, 3.5 g (95.36%), un sólido anaranjado oscuro, mostró una mancha principal en CCF (Rf=0.586, sist. I).

El producto puro se obtuvo mediante una filtración utilizando una columna de vidrio empaquetada con gel de sílice 60, y eluyendo con hexano-acetato de etilo 60:40. El producto puro, un sólido anaranjado no cristalino, tuvo un p.f. 197-199°C.

El espectro de IR (No. 52) mostró bandas en 3388 (NH-R); 3166 (C-H ins); 2926 (C-H sat); 1628, 1498 (C=C); 1566, 1308 (Ar-NO₂); 1236 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 53) presentó señales a 3.0 (d, 4H, N-CH₃ y H de NH, intercambio con D₂O); 6.55 (d, J=6 Hz, 1H, H en C₂ del anillo naftalénico); 7.05 (s, 1H, H en C₂); 7.35-8.7 (m, 4H, H en naftaleno); 8.00 (s, 1H, H en C₅); 8.16 (d, J=6 Hz, 1H, H en C₃ del anillo naftalénico). El espectro de masas (int. directa) (No. 54) mostró un M⁺ de m/z 373.25 (99%)=p.b.; M+2 de m/z 375.15 (36%).

La información obtenida en el espectro de masas confirmó la doble nitración.

6.26. Obtención de 2-Amino-5-Cloro-4-(2-naftoxi)-N-metilanilina (25)

Para intentar obtener este producto se siguieron dos técnicas, hidrogenación catalítica y reduciendo utilizando cloruro estanoso dihidratado. Para la hidrogenación catalítica se hicieron algunas variaciones en las condiciones de reacción, como fue temperatura, catalizador, condiciones ácidas, etc. En todos los casos no se pudo confirmar que el producto obtenido fuera el deseado. A continuación se menciona el método general para la hidrogenación catalítica y las variaciones que se realizaron

6.26.1 Reduciendo mediante hidrogenación catalítica

En un reactor de vidrio de 500 ml se colocaron 0.5 g (1.521 mmoles) de **23**, 100 mg de Pd/C al 5%, 50 ml de etanol. El reactor se adaptó al hidrogenador marca Parr y se inició la inyección de hidrógeno. El proceso consumió 6 lb/plg₂ y duró 3 h. Al finalizar la reacción, la mezcla se filtró al vacío, separando el catalizador. La solución obtenida se concentró en un rotavapor hasta sequedad y el producto resinoso se usó como tal para la siguiente reacción. El producto mostró dos manchas en CCF (Rf=0.26 y Rf=0.418, sist. II).

En la siguiente tabla se muestra como se variaron las condiciones y que resultados se obtuvieron mediante el análisis por CCF

Caso	Catalizador	Temperatura	Medio ácido	Resultados
1	Pd/C al 5%	ambiente	HCl concentrado 2 ml para 2 g de materia prima	La mancha de Rf mayor es la más abundante
2	Pd/C al 5%	ambiente	sin ácido	La mancha de Rf menor es más abundante
3	Pd/C al 10%	ambiente	sin ácido	La mancha de menor Rf es la más abundante
4	Pd/C al 10%	40-45°C	sin ácido	Las dos manchas de igual intensidad

6.26.2 Reduciendo utilizando cloruro estanoso dihidratado

En un matraz de 50 ml con 2 bocas 14/20, adaptado con condensador en posición de reflujo y sobre éste un globo con nitrógeno, se colocaron 100 mg (0.3042 mmol) de **23**, 0.48 g (2.129 mmoles, 7 eq) de cloruro estanoso dihidratado y 20 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite durante 2 h. Después se añadieron 7 equivalentes y al cabo de otra hora, 4 equivalentes más de cloruro estanoso. Al verificar por CCF la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después se adicionó una solución de hidróxido de sodio al 50% hasta pH 7-8. El disolvente fue eliminado mediante el rotavapor y el producto se extrajo mediante tres extracciones sucesivas con acetato de etilo, adicionándole hidrosulfito de sodio. El disolvente se eliminó con el rotavapor para obtener un sólido oscuro, el cual mostró una mancha principal en CCF (Rf=0.275, sist II).

Para este compuesto no fue posible obtener el análisis espectroscópico por ser muy inestable. Por ello el producto de reducción se usó inmediatamente para la reacción de ciclación.

6.27. Obtención de 2-Amino-5-Cloro-4-(1-naftoxi)-N-metilnilina (26)*6.271 Reduciendo mediante hidrogenación catalítica*

En un reactor de vidrio de 500 ml se colocaron 0.5 g (1.521 mmoles) de **24**, 100 mg de Pd/C al 5%, 50 ml de etanol y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado (37%). El reactor se adaptó al hidrogenador marca Parr y se inició la inyección de hidrógeno. El proceso consumió 6 lb/plg2 y duró 3.5 h. Al finalizar la reacción, la mezcla se filtró al vacío, separando el catalizador. La solución obtenida se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El producto, un sólido rosa oscuro, mostró dos manchas en CCF ($R_f=0.26$ y $R_f=0.62$, sist. IV), siendo la de mayor R_f la mayoritaria.

Para este producto no fue posible obtener sus espectros de IR, RMP y Masas por su inestabilidad. Por ello, el producto se utilizó para la reacción de ciclación, inmediatamente después de ser concentrado.

6.28. Obtención de 6-Cloro-2-mercapto-1-metil-5-(2-naftoxi)benzimidazol (27)

Se realizaron muchos experimentos para intentar obtener este producto. En todos los casos no fue posible obtenerlo. Siempre se observó que el producto de la reacción mostraba 2 manchas de un R_f muy diferente a los que mostraron sus análogos de la serie con cloro en posición 5.

A continuación se describen algunos de los experimentos realizados para obtener **27**.

6.28.1. Ciclación utilizando disulfuro de carbono e hidróxido de potasio.

En un matraz de 100 ml con una boca 24/40, adaptado con refrigerante en posición de reflujo y encima de éste un globo con nitrógeno, se colocaron aproximadamente 0.41 g (1.369 mmol) de **25**, 0.74 g (7 eq) de una solución de hidróxido de potasio en 2 ml de agua, 0.23 g (0.184 ml, 3.042mmoles, 2 eq) de disulfuro de carbono y 10 ml de etanol. La mezcla se calentó a una temperatura de 60-65°C en un baño de aceite y mantuvo en agitación. A las 2 h se adicionaron 2 eq más de disulfuro de carbono y a las 3 h otros 2 eq. Al observar la desaparición de la materia prima por CCF, la mezcla de reacción se enfrió, llevó a pH 5-6 con ácido acético y vertió en un vaso de precipitados con agua helada. El sólido resultante se separó por filtración al vacío, lavó con agua y dejó secar. El producto, un sólido oscuro, mostró varias manchas en CCF, siendo la mayoritaria aquella que no salía del origen (sist IV).

Utilizando esta misma técnica se realizaron varios experimentos, los cuales se encuentran resumidos en el siguiente cuadro

Experimento	Condiciones	Resultados
1	Se utilizó el producto de reducción como clorhidrato,	Se observó una mancha mayoritaria con Rf=0.18 y la mancha en el origen
2	Se utilizó la materia prima como amina libre, se usó exceso de CS ₂	Los resultados fueron muy similares
3	Se utilizó la materia prima obtenida mediante la reducción con cloruro estanoico dihidratado, se usó exceso de CS ₂	La mancha del origen fue la más abundante
4	Utilizando la materia prima obtenida como base libre y los mismos reactivos, la reacción se llevó a cabo en un reactor cerrado herméticamente a una temperatura de 110°C y una presión de 5 Kg/cm ² durante 10 h, se usó exceso de CS ₂	Los resultados fueron los mismos, mancha del origen la más abundante.

6.28.2 Ciclación utilizando tiofosgeno

En otro intento más de obtener el producto **27** se realizó una serie de reacciones empleando una materia prima como amina libre, tiofosgeno, y bicarbonato de sodio, éste último fue sustituido por diferentes bases como piridina y trietilamina. Se variaron los equivalentes utilizados del tiofosgeno y en todos los casos se usaba en exceso. El producto obtenido mostró el mismo patrón de manchas en CCF, que se observaba cuando se hacía la reacción con disulfuro de carbono.

El producto obtenido, un sólido oscuro, se analizó por IR y RMP. El espectro de IR (No. 55) mostró bandas en 3424 (NH-R); 2962 (C-H sat); 1606, 1476 (C=C); 1342 (podría corresponder al grupo nitro); 1232 (C-O-C). Su espectro de RMP (No. 56) no presentó señales para aromáticos.

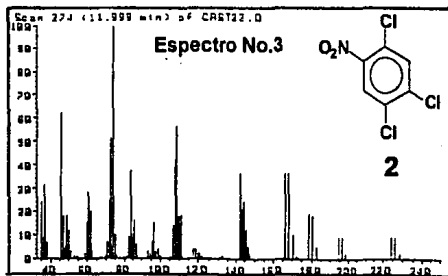
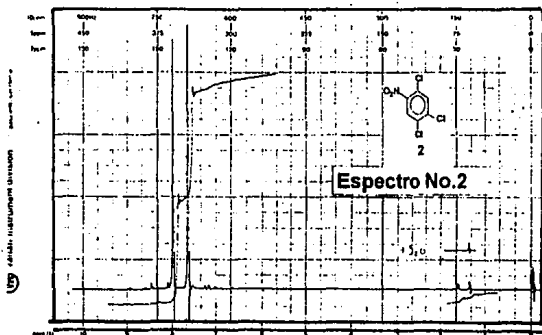
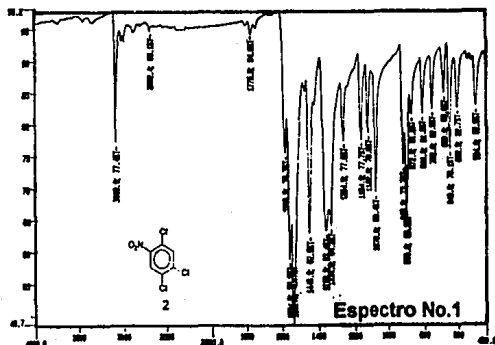
6.29 Obtención de 6-Cloro-2-mercapto-1-metil-5-(1-naftoxil)benzimidazol (28)

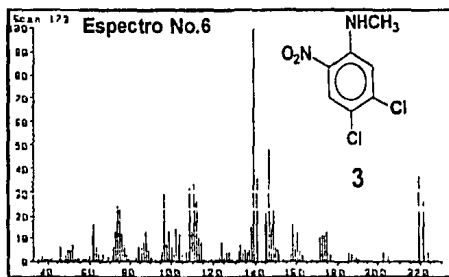
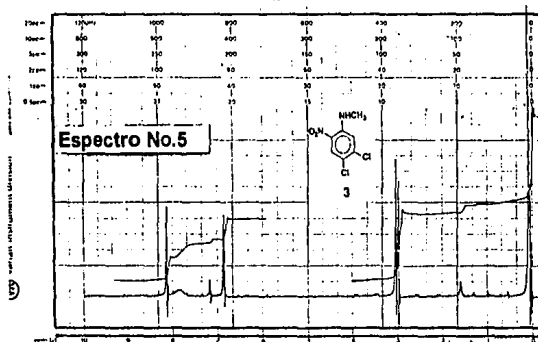
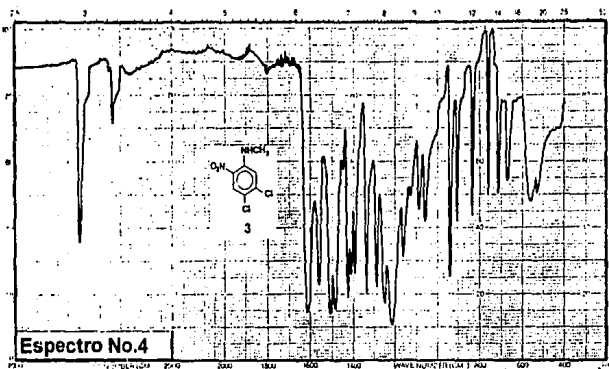
Este compuesto tampoco se logró obtener. Se realizaron también muchos experimentos involucrando diferentes condiciones de reacción. En todos los casos el producto obtenido fue un sólido oscuro, el cual mostró manchas muy similares a aquellas observadas en el caso anterior.

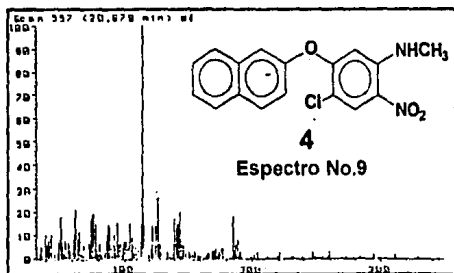
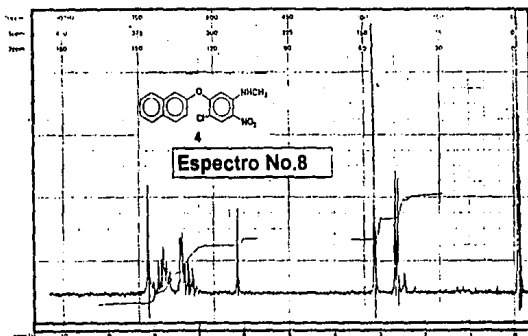
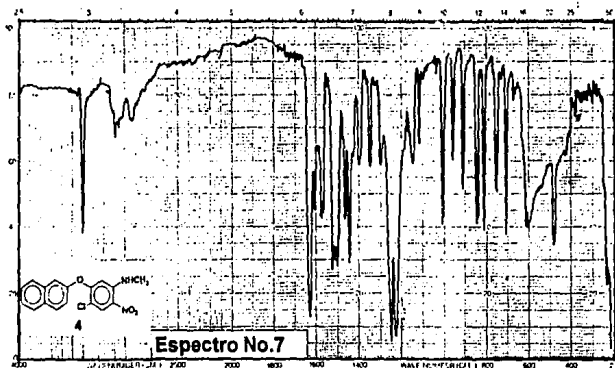
Mediante la ciclización usando disulfuro de carbono se obtuvo un producto. Este se analizó por IR y RMP. Su espectro de IR (No. 57) mostró bandas en 3424 (NH-R); 2962 (C-H sat); 1606, 1476 (C=C); 1342 (posiblemente grupo nitro); 1232 (C-O-C). El espectro de RMP (No. 58) tampoco presentó señales que pudieran caracterizar al producto.

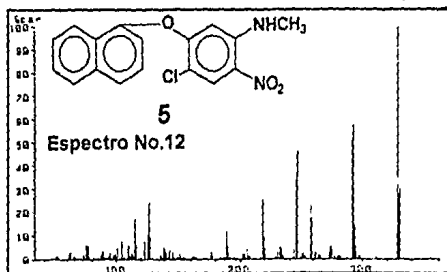
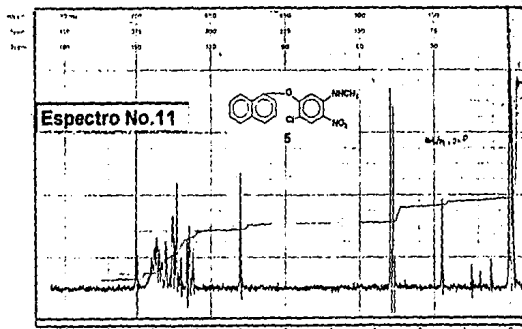
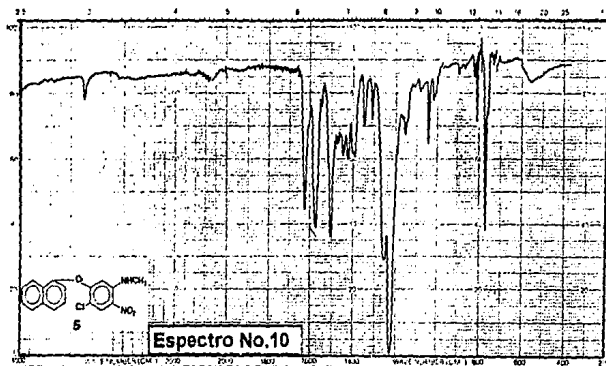
Con estos experimentos se finalizó el trabajo experimental.

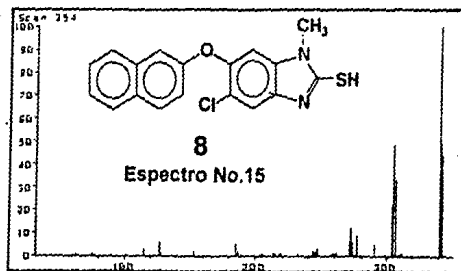
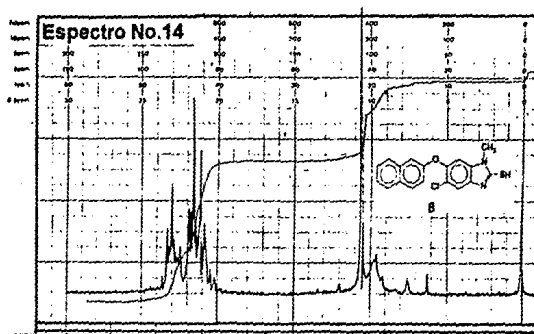
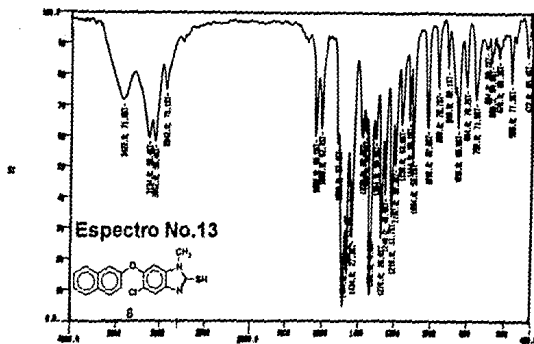
7.- ESPECTROS

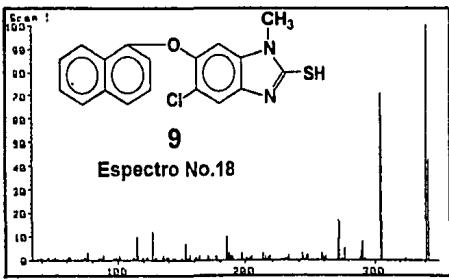
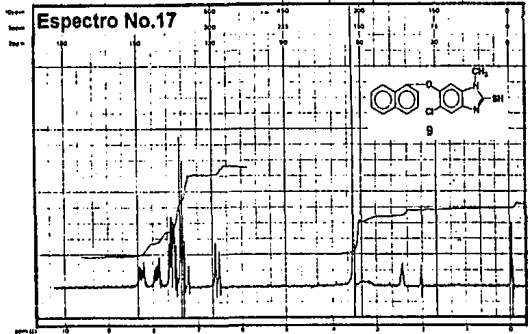
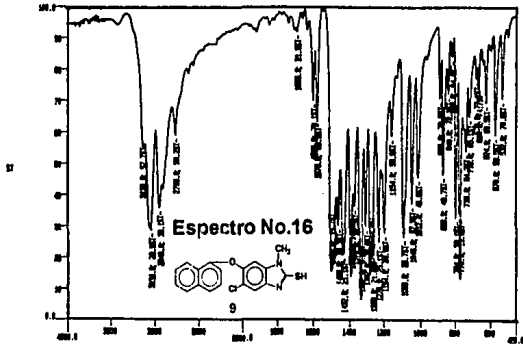


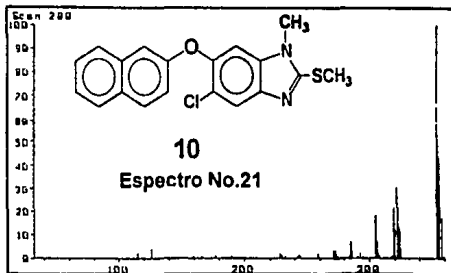
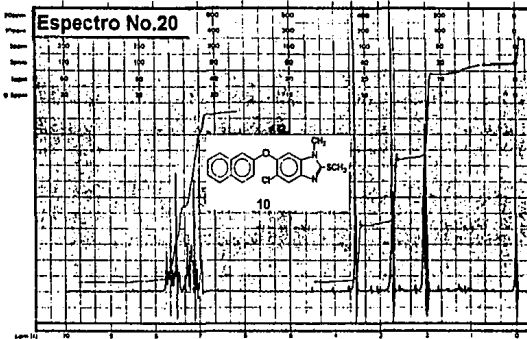
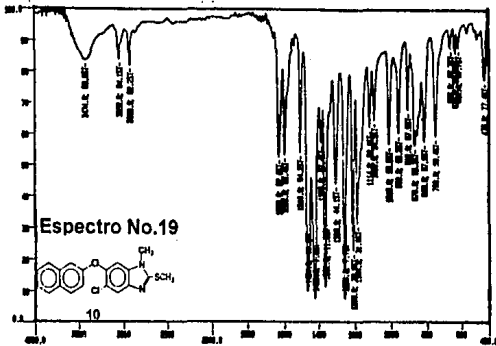


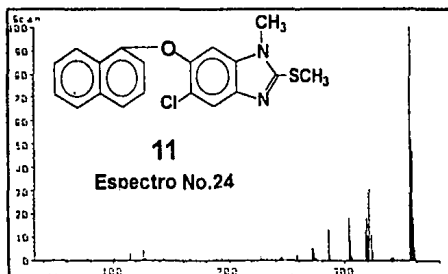
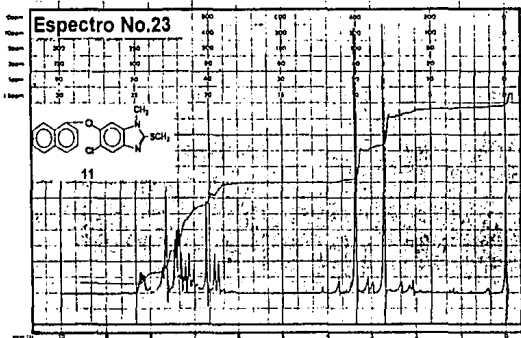
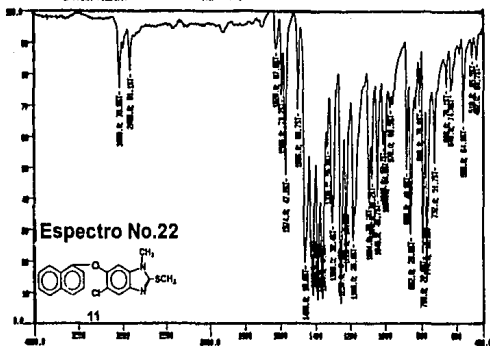


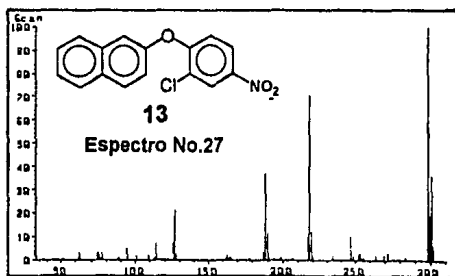
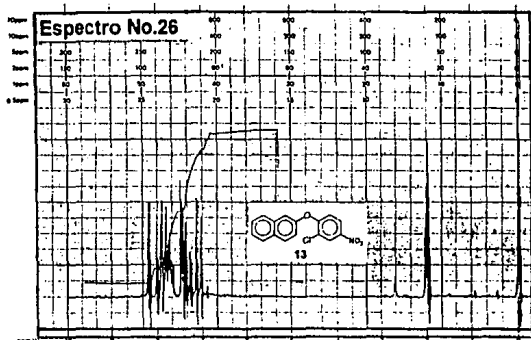
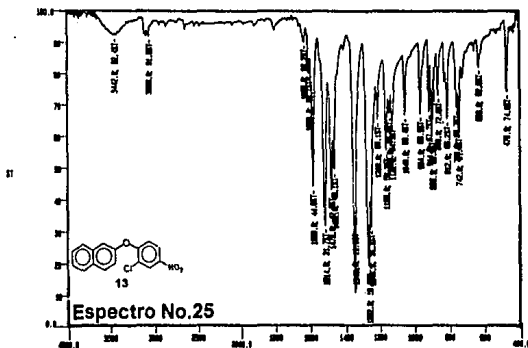


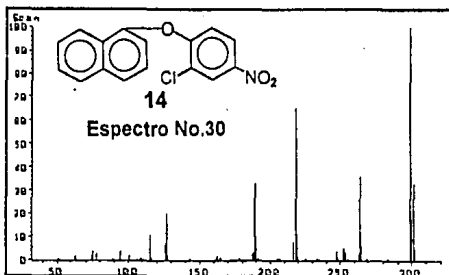
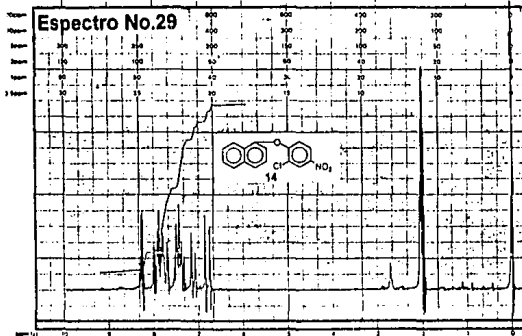
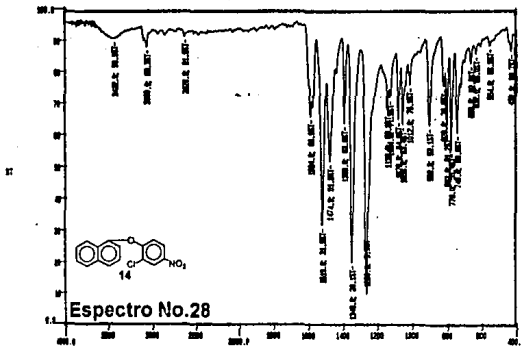


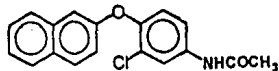
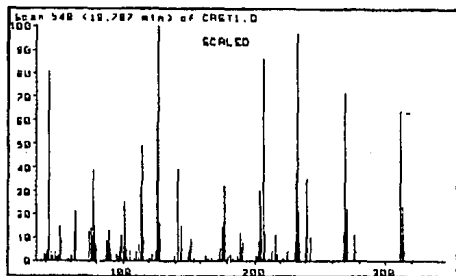
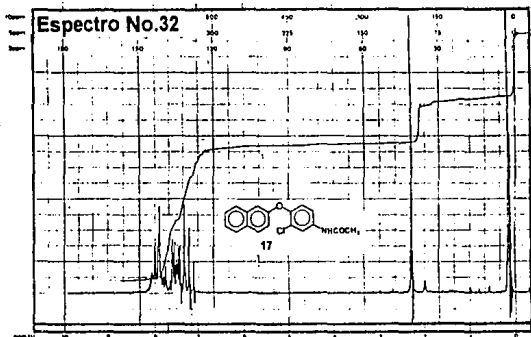
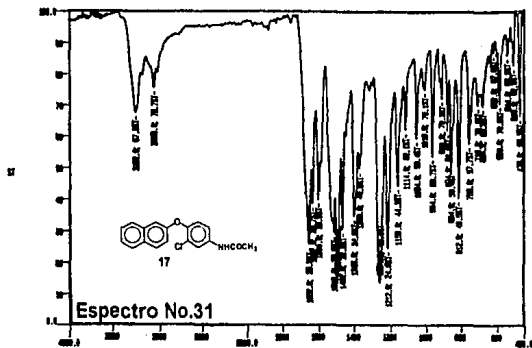


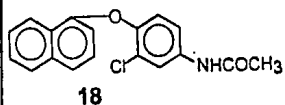
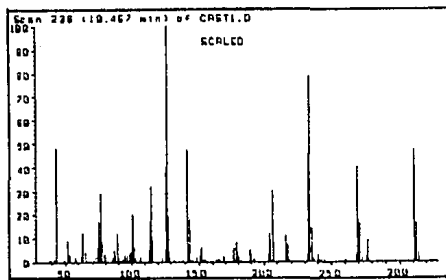
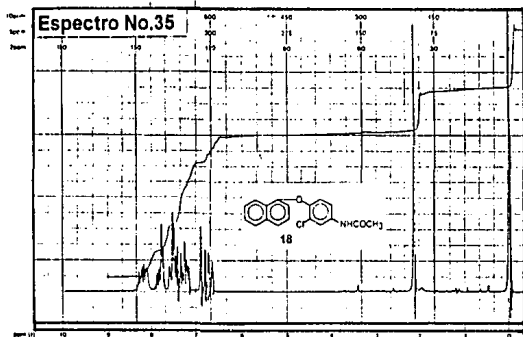
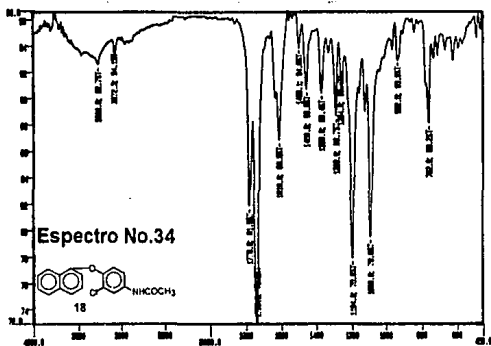




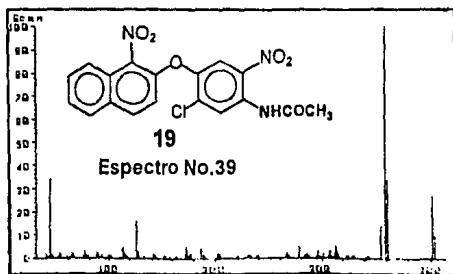
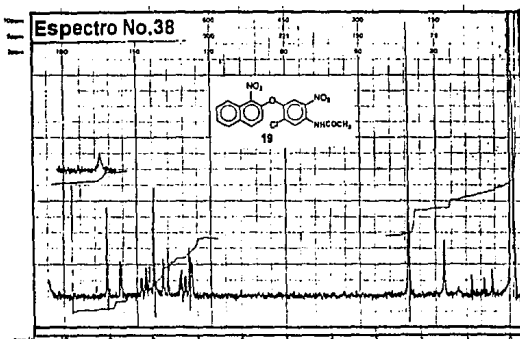
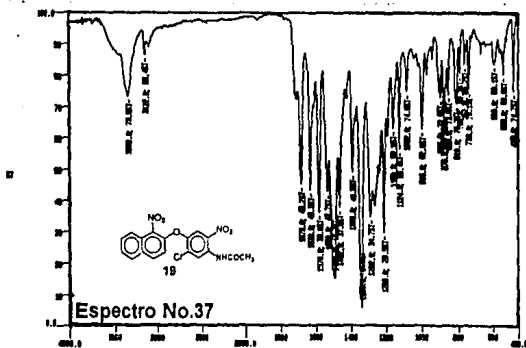


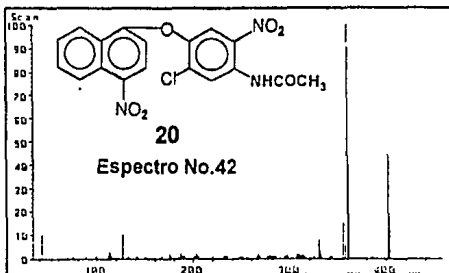
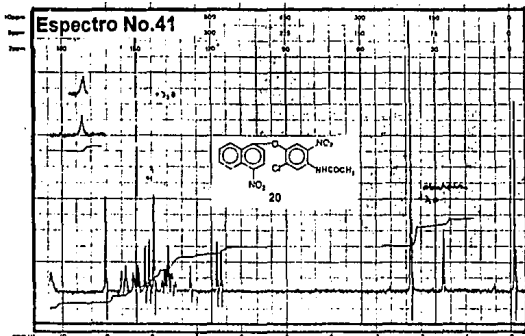
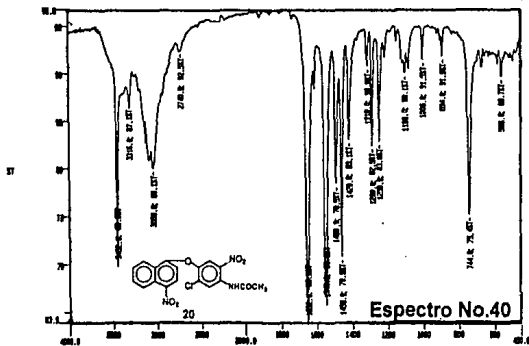


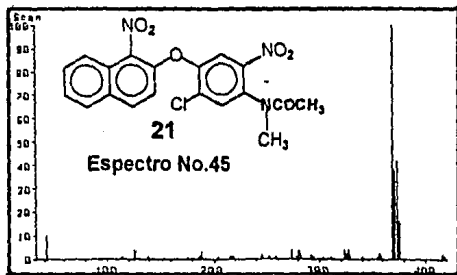
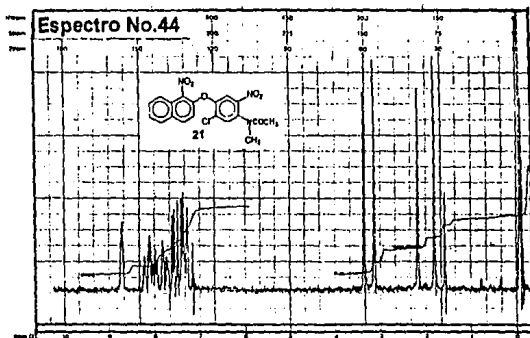
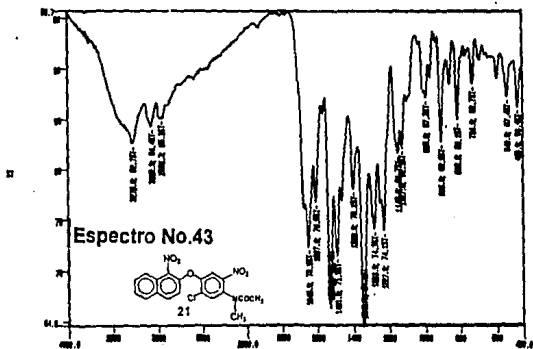
**Especro No.33**

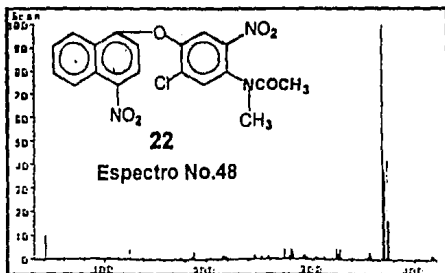
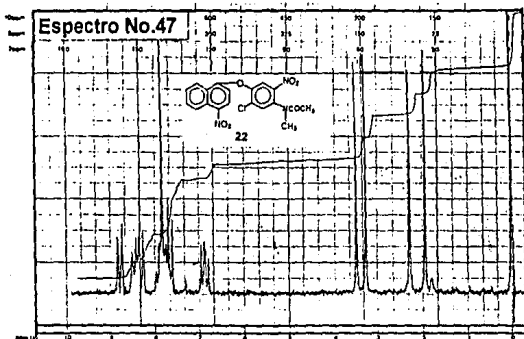
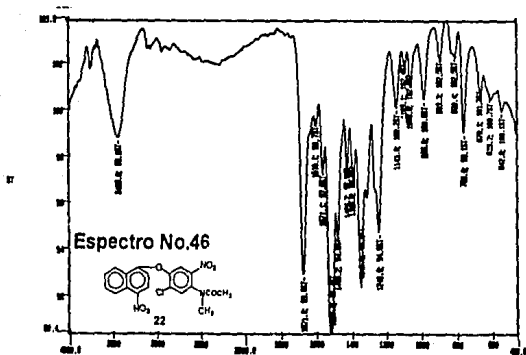


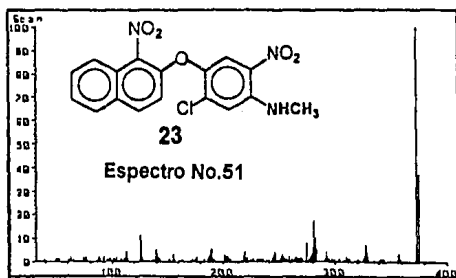
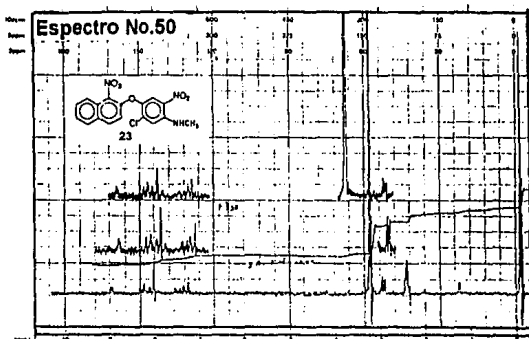
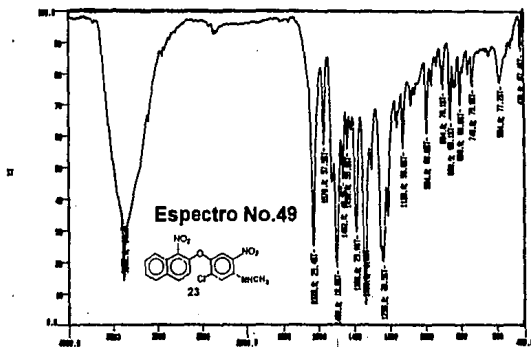
Espectro No.36

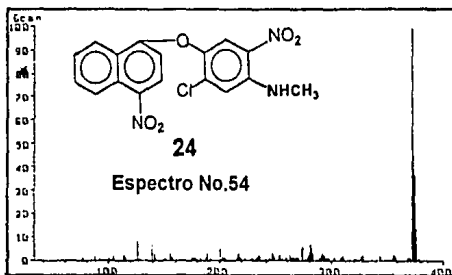
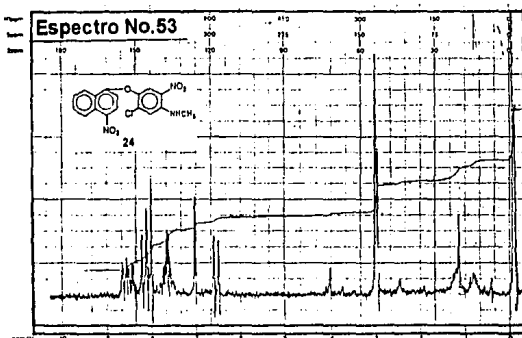
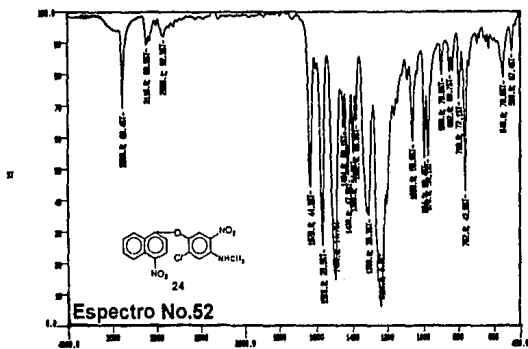


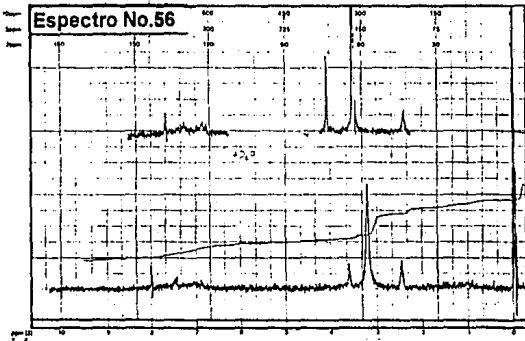
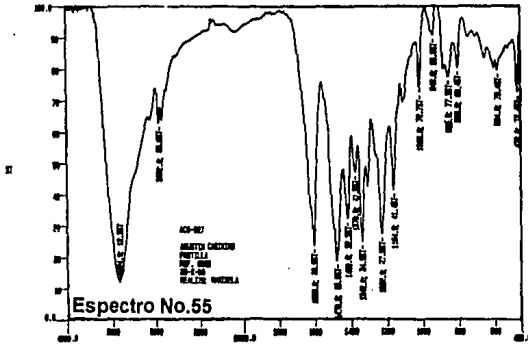












8.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ciba Geigy, patente Belga No. 865870 (1978), correspondiente a patente EUA No. 4,197307 (1980).
- 2.- Korolkovas, A. *Essentials of Medicinal Chemistry*. 2nd. ed. John Wiley & Sons. USA. 1988. pp 599-628.
- 3.- Burger, A. *Medicinal Chemistry*. 3rd. ed. Wiley-Interscience. 1970. USA. Capítulo 23.
- 4.- Hernández, C. M. A. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas (Farmacia: Química Farmacéutica). UNAM. México. 1990.
- 5.- Booth, N.H. and Mc. Donal, L. E., *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 5th. ed. The Iowa State University Press Ames. Section 16. 1982.
- 6.- Grupo Merck, Brown, H.D., Matzuk, A.R., Iives, I.R., Peterson, L.H., Harris, S.A., Savett, L.H., Egerton, J.R., Yaktis, J.J., Campbell, W.C. and Cuckler, A.C., *J.Am Chem. Soc.*, 83, 1764 (1961)
- 7.- Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 8a ed. Ed. Médica Panamericana. México. 1991. Cap. 40.
- 8.- Sánchez, D. M. Tesis Licenciatura. Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Síntesis Total de Derivados Clorados del 1-Metilbencimidazol con Actividad Antihelmíntica Potencial. Oaxaca. 1991.
- 9.- Gunhter, F.A., Blinn, R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1215 (1945).
- 10.- Beilstein *Organische Chemie*. Band XII, pp. 734.
- 11.- Beard, C. C., Dvorak, C. A., Averkin, E.A., Edwards, J. A., Fried, J. H., Lions, E.T., Sharp, M. L. and Corwin, R. M., *J. Med. Chem.*, 18, 1164-1166 (1975).

- 12.- Manjarrez, A. N., Luna, C. H. M., Pérez, M. H. I., y Soria, A. D., *Rev. Soc. Quím. Mex.*, 30, 52-54 (1986)
- 13.- Mahood, S. A., and Schaffner, P. U. L., *Org. Syn. Coll., Vol. II*, pp. 160 (1943).
- 14.- Juaristi, E., Rizzo, B., Natal, V., Escalante, J. and Regla, I., *Tetrahedron Asymmetry*, 2, 821 (1991)
- 15.- Vera M. E. Tesis UNAM Licenciatura. (QFB). Síntesis de Derivados del Bencimidazol con Acción Fasciolicida Potencial. México. 1991.
- 16.- Catálogo Aldrich 1988-1989. T5, 520-4. pp.1463.