

ESTUDIO SOBRE LA SINTESIS DEL
1-METILALBENDAZOL.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
EDITH PATRICIA OREA ESPARZA

MEXICO, D. F.,

1995

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.

AL DR. RAFAEL CASTILLO B.

Agradezco por su paciencia y su dedicación para poder realizar este trabajo.

A LA M.C. ALICIA HERNANDEZ C.

Por su colaboración y sugerencias.

AL P.M.C. ALFONSO LIRA R.

Por su ayuda en la realización de este escrito.

Agradezco a las siguientes personas:

Por su colaboración en la realización de los espectros.

Q.F.B. GRACIELA CHAVEZ

QUIMICA: MARICELA GUTIERREZ

QUIMICA: ALEJANDRINA ACOSTA.

DEDICO ESTA TESIS A:

MIS PADRES.

POMPEYO OREA R.

MA. DE JESUS ESPARZA DE O.

MIS HERMANOS:

MA. DE JESUS

RAFAEL

POMPEYO

MARCO

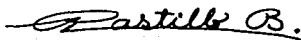
A LA SRA. ROSITA ALARCON

JESUS PENA

ESPECIALMENTE A BRIAN.

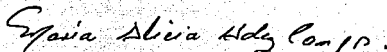
Esta tesis se desarrolló en el Departamento de Farmacia, División de Bioquímica y Farmacia de la Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Director de tesis



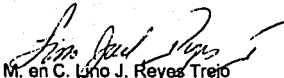
Dr. Rafael Castillo Bocanegra

Supervisor Técnico.



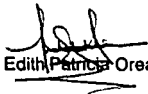
M. en C. María Alicia Hernández Campos.

Asesor interno



M. en C. Lino J. Reyes Trejo

Sustentante



Edith Patricia Orea Esparza

RESUMEN

En este trabajo se describe el estudio realizado durante la metilación del Albendazol con yoduro de metilo y la síntesis de dos nuevos derivados de este fármaco antihelmíntico. Los productos obtenidos en la metilación del Albendazol son el 1-metil-5-propiltio-2-bencimidazolcarbamato de metilo (2A), el 1-metil-6-propiltio-2-bencimidazolcarbamato de metilo (2B) y el N-metil-N-[5(6)-propiltio-2-bencimidazol] carbamato de metilo (2C).

Los compuestos 2A y 2B se prepararon por otras rutas sintéticas; 2A, a partir de la o-nitroanilina y 2B a partir de la m-cloroanilina.

Cada uno de los compuestos preparados, así como sus intermediarios, fueron caracterizados por sus constantes físicas o datos espectroscópicos de IR, RMN y Masas.

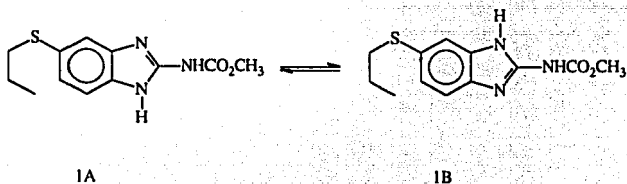
INDICE	Página
Introducción	1
Objetivos	2
Generalidades	3
Desarrollo del Trabajo Experimental	10
A. Estudios sobre la Metilación del Albendazol	10
B. Síntesis de los 1-Metilalbendazoles (2A, 2B)	12
Resultados	19
Discusión de Resultados	21
Conclusiones	23
Parte Experimental	24
Extracción del Albendazol	26
Metilación del Albendazol	26
5-propiltio-1-metil-2-benzimidazolcarbamato de metilo (2A)	36
6-Propiltio-1-metil-2-bencimidazolcarbamato de metilo (2B)	43
Espectros	44
Bibliografía	61

INTRODUCCION

El albendazol, 5(6)-propiltio-2-bencimidazolcarbamato de metilo¹, es un antihelmíntico de amplio espectro que tradicionalmente se ha utilizado en medicina veterinaria para el tratamiento de diversas parasitosis causadas por céstodos, nemátodos y tremátodos. Actualmente, el uso de este compuesto ha cobrado gran importancia ya que se emplea en medicina humana para el tratamiento de Anquilostomiasis, Ascariasis, Estronguiloïdosis, Necatoriasis, Oxiuriasis, Teniasis y Tricocefalosis².

Por otro lado, estudios recientes³ encaminados a descubrir nuevos compuestos efectivos en el tratamiento de la neurocisticercosis, revelan que el albendazol tiene eficacia terapéutica a nivel clínico, con un costo de tratamiento económico. Aunque existe un medicamento en el mercado nacional, cuyo principio activo es el prazicuantel, éste resulta caro para el tratamiento de la enfermedad y habiéndose demostrado que la eficacia del albendazol es equiparable a la del prazicuantel⁴; resulta importante realizar más estudios químico-farmacéuticos sobre la estructura del albendazol.

Considerando que el albendazol puede existir en las formas tautoméricas 1A y 1B, siguientes:



Las cuales se generan por migración en 1A del protón en 1, al nitrógeno en 3, lo que hace que la posición relativa que antes era 5, se convierta en 6 en 1B.

Este hecho lleva a la incertidumbre de cual estructura es la responsable de la

actividad biológica si 1A, 1B o ambas. En vista de que no es factible aislar a los tautómeros, pero si es posible atraparlos por medio de una reacción química que lleve a un derivado estable, en esta tesis se llevó a cabo un estudio con los objetivos que se enlistan a continuación.

OBJETIVOS.

Los objetivos que se persiguen en este trabajo se esquematizan abajo, esencialmente son:

- 1.-Realizar una reacción de metilación del albendazol, con el propósito de obtener el 1-metilalbendazol derivado del tautómero 1A y el correspondiente derivado del tautómero 1B.
- 2.-Preparar cada uno de los 1-metilalbendazoles anteriores (2A,2B), por rutas sintéticas diferentes a la anterior.

Se espera que los resultados obtenidos en este estudio permitan, posteriormente, en otros estudios, tener información sobre la distribución de tautómeros en el albendazol y si los compuestos preparados tienen actividad antihelmíntica, dando idea de la importancia de contar con el hidrógeno en la posición 1.

GENERALIDADES.

a) Helminthiasis y Antihelmínticos

Los antihelmínticos son fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades parasitarias causadas por gusanos, llamados Helminthos.

La helmintiasis es la enfermedad parasitaria más difundida y común en el mundo⁵, la cual muestra una tendencia a crecer en importancia. Aunque algunas infestaciones pasan desapercibidas, otras debilitan y son mortales; tal es el caso de la Ancilostomiasis, Esquistosomiasis y Neurocisticercosis. Algunas infestaciones fuertes con otros helmintos pueden ser fatales o causar anemia.

Los helmintos de interés en la Química Medicinal comprenden dos tipos de animales metazoarios: a) los Nematelmintos o gusanos redondos, cuya clase más importante es la Nemátoda; y b) Platelminthos o gusanos planos, con muchas clases tales como la Cestoidea y Tremátoda.

Considerando el modo de alojamiento de los helmintos en el tracto intestinal, se podrían dividir en los grupos siguientes: (a) lombrices pegadas a la pared intestinal: *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Trichuris trichiura*, *Trichinella spiralis*; (b) lombrices embebidas totalmente en la mucosa intestinal: *Strongyloides stercoralis*; y (c) lombrices no unidas al tracto intestinal: *Ascaris lumbricoides* y *Enterobius vermicularis*.

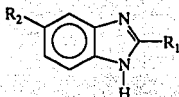
Existen más de 25 diferentes especies de lombrices que infestan a los humanos. De acuerdo a estudios realizados y publicados en 1947, los helmintos infestaban en esa época más de 1,100,000,000 miembros de la raza humana, incluyendo 40,000,000 Norteamericanos. En el presente, esta cantidad ha crecido debido a diversos factores, tales como normas sanitarias deficientes y pobre educación, explosión demográfica, insuficiente control de vectores y medio ambiente, pobre control y suministro de agua, migración de gente

infestada, operaciones militares y desarrollo de resistencia a las sustancias químicas que se emplean en la Quimioterapia.

El problema se hace más grave ya que las grandes compañías farmacéuticas han encaminado sus investigaciones a la obtención de fármacos para curar los padecimientos de la civilización como son enfermedades cardiovasculares, cáncer, sida, etc. Toca a los países en vía de desarrollo estructurar programas de investigación tendientes a encontrar nuevos compuestos que pudiesen ser utilizados en las diversas enfermedades parasitarias.

Los primeros antihelmínticos fueron extractos de plantas y aunque en la actualidad se consideran obsoletos, en México todavía se emplean en medicina tradicional. Los compuestos de arsénico y antimonio se emplearon varios siglos antes de nuestra era, con la desventaja de que eran inespecíficos y altamente tóxicos. En este siglo se han desarrollado nuevos compuestos, tales como el melarsoprol y estibocaptato. En la literatura⁵ se encuentran reportados los compuestos antihelmínticos que no están relacionados estructuralmente, los cuales han sido desplazados por el uso de los derivados bencimidazólicos. Estos compuestos surgieron a raíz de la aparición del tiabendazol en 1961⁶. En la Tabla 1 se muestra la estructura de los principales derivados del bencimidazol empleados en el tratamiento de las diversas helmintiasis.

Tabla 1. Derivados del Bencimidazol con Actividad Antihelmíntica



Compuesto	R ₁	R ₂
Tiabendazol		H
Cambendazol		—NHCO ₂ CH(CH ₃) ₂
Albendazol	—NHCO ₂ CH ₃	—SCH ₂ CH ₂ CH ₃
Fenbendazol	—NHCO ₂ CH ₃	—S—
Flubendazol	—NHCO ₂ CH ₃	—C(=O)—
Mebendazol	—NHCO ₂ CH ₃	—C(=O)—
Oxfendazol	—NHCO ₂ CH ₃	—S(=O)—
Oxibendazol	—NHCO ₂ CH ₃	—OCH ₂ CH ₂ CH ₃
Parbendazol	—NHCO ₂ CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

Las correlaciones estructura-actividad realizadas en los derivados bencimidazólicos antihelmínticos indican lo siguiente: (a) la presencia de sustituyentes en la posición 5 no aumenta la potencia, necesariamente; (b) cuando existe un sustituyente en la posición 5, el cual evita la inactivación metabólica por hidroxilación, los compuestos resultantes tienen mayor actividad antihelmíntica; (c) el sustituyente en la posición 2 puede ser un grupo carbamato de metilo o un anillo aromático o heteroaromático sin perder la potencia antihelmíntica; sin embargo, la toxicidad se ve incrementada con los anillos aromáticos y heteroaromáticos.

Cabe mencionar que no se han realizado estudios conducentes a determinar la importancia que tiene el hidrógeno en la posición 1, con respecto a la afinidad y actividad intrínseca de los derivados bencimidazólicos antihelmínticos.

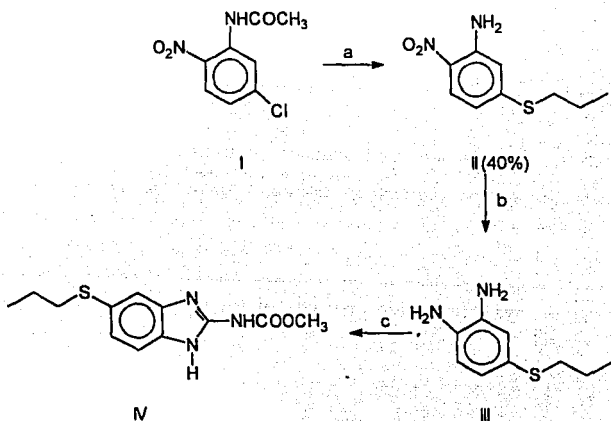
Los compuestos bencimidazólicos que más se han utilizado en el tratamiento de diversas helmintiasis en humanos, han sido el mebendazol y actualmente el albendazol². Por otro lado, el albendazol se ha estudiado en padecimientos de neurocisticercosis y ha resultado ser efectivo a nivel clínico, con una potencia equiparable a la del prazicuantel^{3,4}, fármaco indicado para esta enfermedad.

Una desventaja del albendazol, en el tratamiento de la neurocisticercosis es la poca solubilidad, lo que hace que sea buen antihelmíntico a nivel del tracto intestinal, pero no a nivel sistémico, ya que los niveles plasmáticos que se han detectado son del orden de 2 mg/ml; siendo el sulfóxido el compuesto que se detecta⁷. Todas las consideraciones anteriores llevan a pensar que si se lograra una mayor solubilidad del albendazol, a través de algún derivado, éste se podría absorber en mayor cantidad y así aumentar los niveles plasmáticos.

b) Métodos de Síntesis de Albendazol

En la literatura se encuentran reportados dos métodos de síntesis del albendazol, ambos patentados. En el método original de Gyurik y Theodorides^{1a}, Esquema 1, se parte de la 3-cloro-6-nitroacetanilida (I), la cual se somete a una reacción de sustitución nucleofílica aromática y reducción posterior, para dar la 4-propiltio-1,2-fenilendiamina (III); ésta lleva al albendazol (IV) por tratamiento con cianamida, cloroformiato de metilo y sosa en acetona.

Esquema 1. Síntesis de Albendazol según Gyurik y Theodorides (Pat. E.U: 3, 915, 986; 1975).



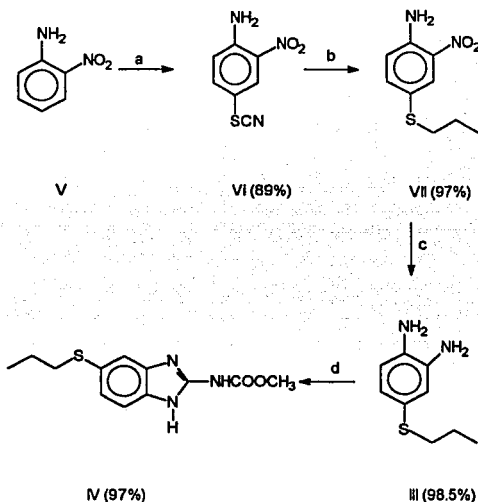
a) PrSH, NaOH, H₂O; b) H₂, Pd/C, HCl, EtOH; c) NCNH₂, ClCOOCH₃, NaOH, H₂O/Acetona

Aunque no se reportan los rendimientos del segundo y tercer paso, el rendimiento global debe ser bajo, ya que el primer paso da sólo un 40%.

El otro procedimiento, patentado por Thomas J. Walter, Esquema 2, surgió años más tarde. La o-nitroanilina (V) se somete a una reacción de sustitución electrofílica aromática con NH_4SCN y Br_2 para dar la 2-nitro-4-tiocianoanilina, precursora de la 2-nitro-4-propiltio-1,2-fenilendiamina (III) por reducción con $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$.

La ciclización de III con cianamida, cloroformato de metilo y sosa en agua da el albendazol (IV).

Esquema 2. Síntesis de Albendazol según Thomas J. Walter (Pat. EU 4, 152, 522, 1979).

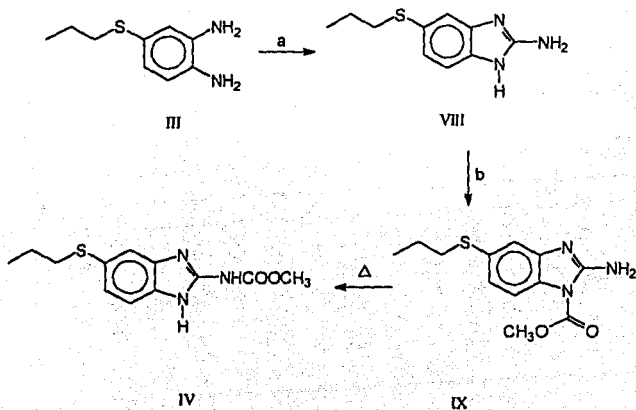


a) NH_4SCN , Br_2 , MeOH; b) PrBr , PrOH , NaCN , MeBu_3NCl , H_2O , CH_2Cl_2 ;
c) $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$, H_2O ; d) NCNH_2 , ClCOOCH_3 , NaOH , H_2O

Este segundo método resulta atractivo, desde el punto de vista de proceso industrial, ya que reporta rendimientos altos y un proceso de reducción con sulfuro de sodio.

En otros estudios recientes, encaminados a la síntesis del albendazol¹² y otros bencimidazoles¹³, se llegó a la conclusión que se pueden preparar los 2-bencimidazolcarbamato de metilo adecuadamente sustituidos en 5 y/o 6, por reacción de la correspondiente o-fenilendiamina sustituida con bromuro de cianógeno, seguido de tratamiento con cloroformiato de metilo en caliente, según se aprecia en el Esquema 3.

Esquema 3. Método alternativo para la síntesis de albendazol.



a) 1.- BrCN, H₂O, Δ, 2.- NaOH/H₂O; b) CH₃COOCl, piridina, 5°C.

DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

El estudio realizado en el laboratorio, en esta tesis se divide en dos partes. La primera trata la metilación del albendazol y la segunda la síntesis de los 1-metilalbendazoles (2A,2B). A continuación se describe detalladamente el trabajo realizado.

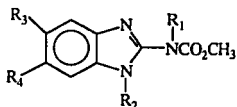
A.- Estudios Sobre la Metilación del Albendazol.

El albendazol empleado en esta parte se extrajo de 50 tabletas comerciales (Zentel) de 200 mg del principio activo. La extracción se realizó sobre las tabletas pulverizadas en mortero y calentadas con una mezcla de dimetilformamida-etanol. El producto obtenido por cristalización se lavó con acetona y dejó secar al aire dando rendimientos cuantitativos.

Para la metilación, 5g de albendazol se disolvieron a 60 ° C, en 100ml de dimetilformamida y un equivalente de K_2CO_3 . La solución formada se enfrió por abajo de 10°C y se adicionó un equivalente de CH_3I , se agitó y dejó llegar a temperatura ambiente donde se mantuvo por 7 horas. Después de trabajar la mezcla de reacción se obtuvo un aceite color ambar (97%) el cual consistió de dos compuestos principales de menor polaridad que el albendazol, por cromatografía en capa fina. La mezcla obtenida se sometió a separación por cromatografía en columna empleando gel de sílice G-60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano-acetato de etilo (99:1 hasta 85:15) como eluyente. Se logró obtener un solo compuesto, pf 82-83°C, el de menor polaridad, y albendazol. El compuesto de polaridad intermedia no se detectó en las fracciones recolectadas. Los datos espectroscópicos importantes obtenidos en

el espectro de IR (No1) fueron la banda a 3366 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}-\text{NH}-\text{C}=\text{C}$ o CONHR), además de una banda grande de $\text{C}=\text{O}$ a 1704 cm^{-1} . El espectro de RMN (No2) dió las señales de los protones del grupo propilo; triplete para el CH_3 , multiplete para el CH_2 y triplete para el $-\text{CH}_2\text{S}$, un singulete para el NCH_3 y otro para OCH_3 . El espectro de Masas (No3) dió un pico (100%) correspondiente al peso del albendazol metilado (279), también se observaron otros picos importantes de masa 236 (46%), $-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 220 (12%) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$.

Los datos espectroscópicos anteriores son consistentes con la estructura del albendazol metilado, el cual podría ser el compuesto 2A,2B o 2C



Compuesto	R1	R2	R3	R4
2A	H	CH3	n-propiltio	H
2B	H	CH3	H	n-propiltio
2C	CH3	H	n-propiltio	H
2C	CH3	H	H	n-propiltio

Para poder establecer la posición del grupo metilo en el compuesto obtenido por metilación del albendazol, se procedió a preparar 2A y 2B por otros métodos sintéticos.

B.- Síntesis de los 1-Metilbendazoles (2A,2B).

1.- 5-Propiltio-1-metil-2-bencimidazolcarbamato de metilo (2A).

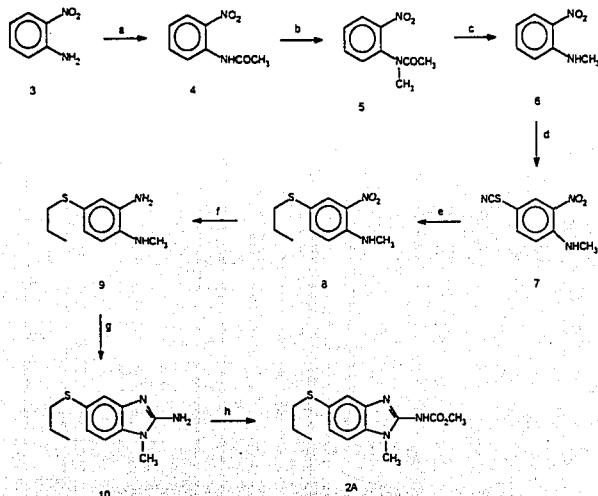
Para la preparación de este compuesto se siguió la secuencia sintética del Esquema 4. Partiendo de la o-nitroanilina (3) se llegó a la 2-nitroacetanilida (4) en un 85% de rendimiento. Recristalizado de ligroína, este compuesto fundió a 92-93 °C (Lit.⁵ 93-94 °C). La metilación de 4, con $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ en exceso y NaOH conc. llevó a un aceite (98%) correspondiente a la 2-nitro-N-metilacetanilida (5), la cual se sometió a una reacción de hidrólisis con sosa acuosa en metanol. El sólido obtenido (85%) se recristalizó de ligroína y dió un punto de fusión de 35.5-36°C (Lit.⁶ 37°C), concordante con la 2-nitro-N-metilnilina (6) esperada. El tratamiento de 6 con tiocianato de amonio en metanol y bromo metanólico^{1b} dió la 4-tiociano-2-nitro-N-metilnilina (7) con punto de fusión de 109 -111°C. Su espectro de IR (No 4) mostró una banda a 3390 cm^{-1} de amina secundaria (-NHCH₃) y otra a 2152 cm^{-1} , característica del grupo -SCN. Su espectro de RMN (No 5) mostró la señal del metilo como dos singuletes y las señales de los protones aromáticos. El espectro de Masas (No 6) mostró el ión molecular (100%) de 209. Este compuesto 7, se mezcló con bromuro de n-propilo y NaCN en presencia de bromuro de tetrabutilamonio en CH_2Cl_2 ^{1b}; para dar un líquido rojo correspondiente a la 4-propiltio-2-nitro-N-metilnilina (8). Su espectro de IR (No 7) mostró una banda a 3392 cm^{-1} de amina secundaria. El espectro de RMN (No 8) dió las señales del grupo propiltio; triplete para el -CH₃, multiplete para -CH₂- y triplete para el -CH₂-S, así como los singuletes para el -NCH₃, y las señales de los protones aromáticos. El espectro de Masas (No 9) mostró un pico (100%) para el ión molecular 226. Para reducir el grupo nitro en 8, se empleó la hidrogenación a

25°C utilizando Pd/C 10% (10%) como catalizador. El compuesto (9) se obtuvo con un 98% de rendimiento. Un análisis por ccf mostró un solo compuesto y el consumo total de la materia prima. Este aceite, sin purificación alguna, se trató con bromuro de cianógeno y se obtuvo (10) como un sólido café (100%), el cual mostró ser el compuesto principal por ccf. Este sólido de difícil purificación y fácil descomposición se empleó como tal para obtener el 1-metilalbendazol (2A), con el grupo propiltio en la posición 5. Para ello, se trató 10, con cloroformiato de metilo. El sólido formado se purificó por recristalización de acetona y dio un pf 138-138.5°C. Los datos espectroscópicos fueron concordantes con la estructura esperada para 2A. Su espectro de IR (No 10) mostró una banda a 3287 cm^{-1} para el NH y la banda del carbonilo a 1631 cm^{-1} . El espectro de RMN (No 11) dió las señales del grupo propilo; triplete para el CH_3 , multiplete para el CH_2 y triplete para el CH_2S , así como los singuletes para NCH_3 , y OCH_3 , y las señales de los protones aromáticos. El espectro de Masas (No 12) dió el ión molecular esperado de 279 (7.31%), así como un pico (100%) que resulta de perder el grupo carbamato en 2.

El análisis de cromatografía en placa fina de este compuesto, mostró una mancha con R_f idéntico al compuesto de polaridad intermedia obtenido en la metilación del albendazol.

DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

Esquema 4. Secuencia Sintética para la preparación de 1-Metilalbendazol (2A).



a) AC_2O , H^+ ; b) 1.- $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, 2.- $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$; c) NaOH , CH_3OH , calor; d) 1.- NH_4SCN , CH_3OH , 2.- Br_2 , CH_3OH ; e) 1.- *n*-PrBr, 2.- NaCN; f) H_2 , Pd/C 10%; g) 1.- BrCN, EtOH, H_2O , 2.- NaOH/ H_2O ; h) CH_3COCl , DMF, K_2CO_3 .

2.- 6-Propiltio-1-metil-2-bencimidazolcarbamato de metilo (2B).

Para la preparación del 1-metilalbendazol (2B), 6-propiltio-1-metil-2-bencimidazolcarbamato de metilo, se siguió la secuencia sintética del Esquema 5. La m-cloroanilina (11) comercial se acetiló con exceso de anhídrido acético. Una pequeña muestra de esta mezcla de reacción dió un sólido blanco con punto de fusión de 77°C, coincidente con el reportado (Lit⁹ 79 °C) para la 3-cloroacetanilida (12).

Por otro lado, se preparó una solución de HNO₃ fum. anhídrido acético y se trató con una solución de 12 en anhídrido acético. Se obtuvo una mezcla que por recristalización de etanol, dió cristales con pf 115-117°C (Lit.¹⁰117-118°C), coincidente con el de la 3-cloro-6- nitroacetanilida (14). El compuesto se metiló con sulfato de dimetilo y sosa para dar (15) en un 87.6% como un sólido amarillo, esencialmente un solo compuesto por ccf. Recristalizado de etanol dió un p.f. de 87-88°C. Los datos espectroscópicos fueron concordantes para la estructura de la 3-cloro-6-nitro-N-metilacetanilida (15). Su espectro de IR (No13) mostró la banda del carbonilo a 1660 cm⁻¹. Su espectro de RMN (No 14) mostró picos para el CH₃CO- como dos singuletes y para el NCH₃ también como dos singuletes; aparte, se observaron los protones aromáticos. Todas las señales con los desplazamientos e integraciones esperadas. El espectro de Masas (No.15) no dió el ión molecular de 228 esperado para este compuesto; sin embargo, se apreciaron algunos fragmentos importantes como 43 (100%, COCH₃), 182 (34%)-NO₂, 139(8%)-NO₂-COCH₃. La hidrólisis de 15 en H₂SO₄ conc. llevó a un 98% de un sólido amarillo, que recristalizado de etanol, fundió a 103-104°C (Lit¹¹ 106-107°C). Los datos espectroscópicos obtenidos para este producto fueron concordantes para la estructura de la 3-cloro-6-nitro-N-metilánilina (16). Su espectro de IR (No16) mostró la banda del -NHCH₃ a

3390 cm^{-1} y desapareció la banda de carbonilo a 1660 cm^{-1} . Su espectro de RMN (No.17) dió la señal de NCH_3 como dos singuletes y los protones aromáticos. El espectro de Masas (No 18) mostró un pico correspondiente al ión molecular de 186 (19%), $-\text{NO}_2$ (140, 7%). El compuesto anterior se trató con 1-propanotiol en agua-etilenglicol y sosa a reflujo^{10,12}, para dar 96.27% de un polvo cristalino anaranjado, con p.f. 61-62°C después de recristalizarlo en hexano. Los datos espectroscópicos fueron concordantes con la estructura esperada para la 3-propiltio-6-nitro-N-metilanilina (17). El espectro de IR (No19) mostró la banda de amina secundaria a 3366 cm^{-1} . Su espectro de RMN (No 20) dió las señales del grupo propilo; triplete, multiplete, triplete; una señal doble para el metilo y los protones aromáticos. El espectro de Masas (No 21) dió el ión molecular de 226 (68%) y el M^+2 , 228 (4%).

Cabe mencionar que cuando se intentó la sustitución nucleofílica, utilizando (15) como materia prima, no se logró obtener (17), sino una mezcla de varios productos.

La reducción de 17 con H_2 y Pd/C10% como catalizador, dió un aceite de fácil descomposición con rendimientos cuantitativos.

La amina cruda (18) se trató con bromuro de cianógeno y formó un sólido morado (19) en un 56%.

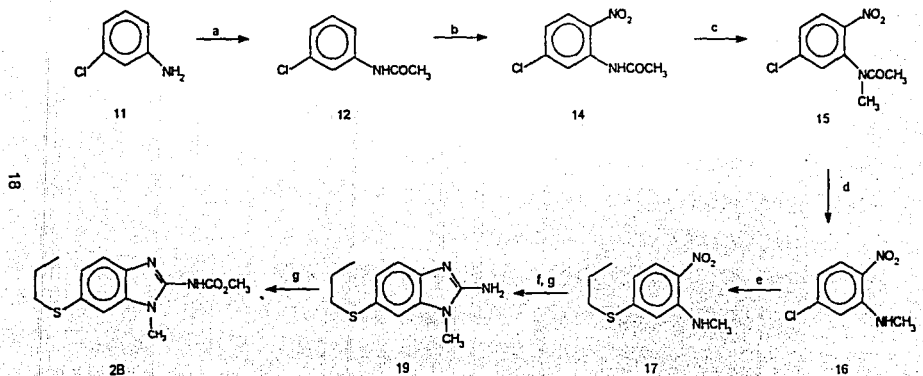
Por último, para terminar la serie de reacciones, 19 se trató con cloroformiato de metilo, y se obtuvo 60% de cristales grisáceos, con p.f.140-141°C, recristalizados de una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo. Los datos espectroscópicos de este compuesto fueron concordantes con la estructura esperada para el 6-propiltio-1-metil-2-bencimidazolcarbamato de metilo (2B). Su espectro de IR (No 22) mostró la banda de amida monosustituída a 3258 cm^{-1} y la banda del carbonilo a 1630 cm^{-1} . Su espectro de RMN (No 23) mostró las señales del grupo propilo, un triplete para el $-\text{CH}_3$, un multiplete

para el CH₂ y un triplete para el -CH₂-S. Se observaron dos singuletes para los metilos OCH₃ y NCH₃, aparte de la señal multiplete para los protones aromáticos. Su espectro de Masas (No 24) no dió los picos esperados para este compuesto, la fragmentación obtenida muestra una descomposición del compuesto.

Este compuesto tuvo un R_f semejante al compuesto de polaridad intermedia obtenido en la metilación del albendazol.

DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

Esquema 5 . Secuencia sintética para la preparación de 1-metilalbendazol (2B).



a) Ac_2O ; b) HNO_3 fum/ Ac_2O ; c) 1.- $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, 2.- $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$; d) H_2SO_4 /calor; e) $n\text{-PrSH}$, NaOH , H_2O , $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, calor; f) H_2 Pd/C 10%, g) 1.- BrCN , EtOH , H_2O , 2.- $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$; h) CH_3OCOCI , DMSO , TEA .

RESULTADOS

En la tabla 2 se enlistan los compuestos preparados en este estudio, así como el nombre sistemático de cada uno de ellos, también se hace notar aquellos compuestos que no se encontraron reportados en la literatura; esto es, compuestos nuevos. En la tabla 3 se tabulan los datos más importantes de cada uno de los compuestos sintetizados.

Tabla 2. Compuestos preparados en este estudio^a

5(6)-Propiltio-2-bencimidazol-N-metilcarbamato de metilo-----	2C
2-Nitroacetanilida-----	4
2-Nitro-N-metilacetanilida-----	5
2-Nitro-N-metilanilina-----	6
4-Tiociano-2-nitro-N-metilanilina-----	7
4-Propiltio-2-nitro-N-metilanilina-----	8
2-Amino-4-propiltio-N-metilanilina-----	9
2-Amino-5-propiltio-1-metilbencimidazol-----	10
5-Propiltio-1-metil-2-bencimidazolcarbamato de metilo-----	2A
4-Cloroacetanilida-----	2
3-Cloro-6-nitroacetanilida-----	14
3-Cloro-6-nitro-N-metilacetanilida-----	15
3-Cloro-6-nitro-N-metilanilina-----	16
3-Propiltio-6-nitro-N-metilanilina-----	17
2-Amino-5-propiltio-N-metilanilina-----	18
2-Amino-6-propiltio-1-metilbencimidazol-----	19
6-Propiltio-1-metil-2-bencimidazolcarbamato de metilo-----	2B

^aLos siguientes compuestos no se encontraron reportados en la literatura: 2C, 5, 7, 8, 9, 10, 2A, 15, 17, 18, 19 y 2B.

Tabla 3. Constantes de los compuestos sintetizados

Comp	Rend.%	Recrist. 1	R.f.	Sistema	Pf °C	Lit.
2C	11.42	Hex-AcOEt	0.53	III	82-83	
4	85.00	Ligroína	0.38	I	92-93	8
5	98.00	----	0.07	I	----	
6	85.00	Ligroína	0.57	I	35.5-36	8
7	90.00	Tolueno	0.35	I	109-111	
8	96.00	----	0.65	I	----	
9	98.07	----	0.22	I	----	
10	100.00	----	0.30	IV		
2A	83.25	Acetona	0.28	III	138-138.5	
12	----		0.12	I	79	9
14	57.78	Etanol	0.46	I	115-117	10
15	87-60	Etanol	0.20	I	87-88	
16	98.00	Etanol	0.58	I	103-104	11
17	96.27	Hexano	0.31	II	61-62	
18	100.00		0.22	I		
19	56.00		0.30	IV		
2B	60.00	Acetato de etilo Ligroína	0.28	III	140-141	

DISCUSION DE RESULTADOS

La extracción del albendazol de los comprimidos comerciales se logró en un 100% empleando una mezcla de DMF-EtOH en caliente. El producto obtenido tuvo una pureza adecuada, la cual se manifestó por su p_f y R_f cromatográfico, ambos iguales a los de una muestra auténtica de albendazol.

En la reacción de metilación del albendazol extraído, se observó la formación de dos compuestos de menor polaridad que el albendazol, pero sólo uno de ellos, el de menor polaridad, se logró aislar por cromatografía en columna. Este compuesto mostró ser un albendazol monometilado ya que su espectro de RMN indica la presencia de un grupo CH_3 extra en 3.58 ppm, sin embargo, su $p.f.$ 82-83°C difiere del p_f de cualquiera de los compuestos 1-metilbencimidazol sintetizados en este trabajo (138-138.5 °C para 2A y 140-141°C para 2B). El R_f (0.53, sistema III) de este compuesto difiere del R_f . (0.28, sistema III) obtenido para 2A y 2B. La estructura concordante para este compuesto 2C es aquella que tiene el metilo extra en el nitrógeno del grupo carbamato.

Las reacciones realizadas para la preparación de 2A se llevaron a cabo con buenos rendimientos, la identidad de cada producto se logró por los datos espectroscópicos de IR, RMN y Masas. Algunos compuestos no se pudieron purificar por ser inestables, estos fueron: la 2-nitro-N-metilacetanilida (5); la 2-amino-4-propiltio-N-metilaniлина (9), la cual se oscurece inmediatamente que se forma; su producto de condensación con $BrCN$ el 2-amino-5-propiltio-1-metilbencimidazol (10); sin embargo, éste llevó a 2A con un R_f . de 0.28 en el sistema III, idéntico al obtenido por metilación del albendazol.

En la otra serie de reacciones, la que llevó a 2B, también se obtuvieron resultados satisfactorios en la síntesis de cada uno de los intermediarios ya que se obtuvo el compuesto esperado 2B. Aunque no se pudo realizar la sustitución

nucleofílica aromática en la 3-cloro-6-nitro-N-metilacetanilida (15), sí se logró sobre su producto de hidrólisis (16). No se aisló la 2-amino-5-propiltio-N-metilaniлина (18) por su fácil descomposición, tampoco su producto de condensación con BrCN. El 2-amino-6-propiltio-1-metilbencimidazol obtenido llevó a 2B que mostró un Rf de 0.28 en el sistema III, idéntico al de 2A y al del producto obtenido por metilación del albendazol.

CONCLUSIONES

1.-La extracción del albendazol con la mezcla de etanol-dimetilformamida, se realizó con excelentes rendimientos, ya que de 50 tabletas de 200mg de principio activo cada una, se obtuvieron 10g de albendazol.

2.- La metilación del albendazol con yoduro de metilo condujo a la formación de una mezcla de productos. Un análisis cromatográfico mostró poca materia prima de albendazol y dos manchas de menor polaridad. Estas se denominaron arbitrariamente como mancha de menor polaridad y mancha de polaridad intermedia.

3.- La separación de la mezcla, por medio de una cromatografía en columna, permitió obtener al compuesto de la mancha de menor polaridad; el cual resultó ser el N-metil-N-[5(6)-propiltio-2-bencimidazol] carbamato de metilo. La identificación se logró por datos de IR, RMN y masas.

4.- La síntesis de los compuestos 2A (1-metil-5-propiltio-2-bencimidazol carbamato de metilo) y 2B (1-metil-6-propiltio-2-bencimidazol carbamato de metilo) permitió establecer que la mancha de polaridad intermedia era una mezcla de los compuestos sintéticos 2A y 2B ya que el Rf cromatográfico es el mismo para 2A ,2B y la mancha de polaridad intermedia.

PARTE EXPERIMENTAL

INSTRUMENTACION

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Mod. 337, en película o en pastilla de bromuro de potasio; las señales se reportan en cm^{-1} . Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica ($^1\text{H-RMN}$) se realizaron en un espectrómetro marca Varian EM 390 de 90 MHz usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y CDCl_3 y DMSO como disolventes; las señales se dan en partes por millón (δ ppm); los símbolos de las señales son s = singulete, d = doblete, dd = doblete de doblete, t = triplete, m = multiplete; las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz. Los espectros de masas se determinaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) en un aparato marca Hewlett Packard 5988 A. Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato Büchi Mod. 530 y no están corregidos. La concentración de las soluciones se realizó a presión reducida (55 cmHg) empleando un evaporador rotatorio marca Büchi RE III con trampa de hielo seco. Las hidrogenaciones se realizaron en un aparato de Hidrogenación marca Parr, Mod 3916 EG, en botellas de 500 ml.

CROMATOGRAFIA.

La cromatografía en placa fina (ccf) se realizó en placas de vidrio recubiertas de gel de sílice GF254 de 0.2 mm de la casa Merck. Los compuestos orgánicos se revelaron por exposición a la luz ultravioleta (UVP, INC. Mod. UVGL-25) o a los vapores de yodo. La cromatografía en columna empleó gel de sílice G-60 Merck de 0.2-0.5 mm, malla 35-70 de partícula.

Los diversos sistemas eluyentes empleados en la ccf fueron los siguientes:

I. Hexano-Cloroformo-Acetato de Etilo, 50:35:15.

II Hexano-Acetato de Etilo, 95:5.

III Cloroformo-Metanol, 98:2, 10 ml con dos gotas de NH_4OH .

IV Cloroformo: Metanol, 90:10, 10 ml con dos gotas de NH_4OH .

Extracción del albendazol.

En un mortero de porcelana grande se pulverizaron 50 comprimidos comerciales (Zentel) de 200mg de albendazol cada uno. El polvo se extrajo en caliente con una mezcla de DMF-Etanol (1:1); el filtrado de varias extracciones se enfrió dando cristales blancos. Las aguas madres se trataron con agua dando más producto, el cual se lavó con agua y se dejó secar al aire. El total de producto recuperado fué de 10g (100%). Este producto mostró ser un solo compuesto por cromatografía en capa fina (Rf 0.20, Sistema III). Su punto de fusión fué de 208-209°C (Lit¹ 208-210°C).

Metilación del albendazol.

Una suspensión de 5g (0.0188 mol) de albendazol en 100ml de DMF se trató con 10 ml de una solución de 2.6 g (0.0188 mol) de K_2CO_3 en agua. La mezcla se calentó a 60°C hasta formar una solución cristalina, la cual se agitó sin calentamiento y, posteriormente, se enfrió con baño de hielo por abajo de 10 °C. Enseguida se gotearon 2.67g (1.17ml, 0.0188 mol) de yoduro de metilo, agitó 30 minutos y dejó llegar a temperatura ambiente, donde se agitó por 7 hrs. La mezcla se vertió sobre 200ml de agua y agitó, se ajustó el pH a 7 y filtró con succión. El residuo se lavó con acetato de etilo, dejando 0.6g de albendazol. El filtrado se saturó con NaCl y extrajo con acetato de etilo (4 X 150 ml). Los extractos orgánicos se juntaron y lavaron con agua (2 X 50 ml), secaron con Na_2SO_4 anh. y concentraron al vacío dejando 4.5g (97.14%) de un aceite. El análisis por ccf del aceite mostró tres manchas, una de ellas con Rf idéntico al albendazol (Rf 0.20, sistema III) y las otras dos de menor polaridad con Rf de 0.28 y 0.53. El aceite se aplicó a una columna conteniendo 60g de gel de sílice

G-60 para columna, y eluyó con una mezcla de hexano-acetato de etilo 99:1 hasta 85:15. Las fracciones recolectadas se analizaron y aquellas con el compuesto de Rf 0.53 se juntaron. Por eliminación del disolvente se obtuvieron 600 mg (11.42%) de un sólido blanco con pf de 82-83°C. El espectro de IR (No 1) mostró las bandas siguientes: 3336 (C=C-NH-C=C o CONHR); 2958, 2872 (CH alifático); 1704, 1200, 1166 (COOCH₃); 1454, 1348 (CH₂, CH₃). El espectro de RMN (No 2) dió las señales siguientes: 0.95 (t, 3H, CH₃CH₂, J=7.5); 1.6 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂, J=7.5); 2.82 (t, 2H, CH₂S, J=7.5); 3.58 (s, 3H, NCH₃); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 7.1-7.7 (m, 3H, aromáticos). El espectro de Masas (No 3) dió los siguientes picos principales: M+, 279, 100%; M-29 (CH₃CH₂), 250, 8%; M-43 (CH₃CH₂CH₂), 236, 46%; M-59 (CH₃OCO), 220, 12%; m-75 (CH₃CH₂CH₂S) 204, 19%; M-88 (NHCH₃CO₂CH₃), 191, 3%

2-Nitroacetanilida (4).

En un matraz de bola de 500ml con 2 bocas, adaptado con termómetro, embudo de adición de presiones igualadas con trampa anhidra y agitación magnética, se colocaron 100g (0.724 mol) de 2-nitroanilina y adicionaron 200ml de anhídrido acético técnico, se agitó y adicionaron 30 gotas de ácido sulfúrico concentrado, la temperatura de la mezcla subió de 15 °C a 40°C y agitó por 30 minutos más. Luego, la mezcla de reacción se vertió sobre 1.5 kg de hielo - agua, agitó 30 minutos, filtró y lavó con agua fría hasta pH neutro. El sólido café verdoso claro se dejó secar al aire dando 108.2g (83%). Una muestra recristalizada de éter de petróleo dió prismas de color amarillo, una mancha por cc. (Rf. 0.34, Sistema I) y p.f. 92-93 °C (Lit.^a 93 - 94 °C).

2-Nitro-N-metilacetanilida (5).

En un matraz bola de 250ml con tres bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de aire y embudo de adición de presiones igualadas, se colocaron 50g (0.2775 mol) de 2-nitroacetanilida y 104.97g (78.78ml, 0.8323, 3 eqs) de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se agitó y calentó suavemente hasta llegar a 32°C, adicionando entonces una solución de 33.3 g (0.8325 mol, 3 eqs) de sosa en 41.68 ml de agua, en un lapso de 2 hrs. La adición de la solución de sosa se realizó de tal manera que la temperatura no rebasara de 40°C y con agitación vigorosa. Terminada la adición de sosa se agitó 30 min más. Posteriormente, se vertió sobre 100ml de agua con agitación, extrajo con acetato de etilo (3 X 100ml) , los extractos se lavaron con agua (100ml), secaron y concentraron a presión reducida, dejando un aceite oscuro 53g (98.37%). Este aceite mostró ser el producto principal por cromatografía en placa fina (Rf. 0.07, Sistema I) acompañado de trazas de dos sustancias amarillas de menor polaridad. Este aceite se usó así para la siguiente reacción de hidrólisis.

2-Nitro-N- metilanilina (6).

En un matraz de bola de 500ml, adaptado con agitación magnética y condensador en posición de reflujo con un globo lleno de nitrógeno, se mezclaron el aceite residual de la reacción de metilación anterior, 53g (0.2730 mol) de N-metil-2-nitroacetanilida, 13.1g (0.327 mol, 1.2 eqs.) de hidróxido de sodio disueltos en 50 ml de agua y 150 ml de metanol. Posteriormente se llevó a reflujo por un lapso de 3 hrs y destiló el metanol a presión reducida, el residuo se dejó enfriar, vació sobre 50ml de agua y enfrió en un baño de hielo prolongadamente. Se formó un sólido rojizo, el cual se separó por filtración al vacío y lavo con agua fría hasta pH neutro, se dejó secar al aire dando 35.3g (85 %) de producto crudo. Por ccf dió dos manchas, una principal con Rf 0.57 (Sistema I) y trazas de materia prima (Rf 0.07, Sistema I). Una muestra recristalizada de ligroína fundió a 35.5 a 36°C (Lit.⁸ 37°C).

4-Tiociano-2-nitro-N- metilanilina (7).

En un matraz de bola de 500ml con 3 bocas, adaptado con agitación mecánica, termómetro, y embudo de adición de presiones igualadas, se disolvieron 30g (0.1967 mol) de 2-nitro-N- metilanilina y 36 g (0.4733 mol, 2.4 eqs.) de tiocianato de amonio en 220 ml de metanol . La mezcla de reacción se enfrió a 3 - 5°C y goteó , en un lapso de 45 min, una solución de 34.7g (11.18ml, 0.2172 mol, 1.1eqs.) de bromo en 41ml de metanol saturado con bromuro de sodio. Durante la adición del bromo la temperatura se mantuvo entre 3 y 5°C; posteriormente, se agitó una hora a 0-5°C, se retiró el baño de enfriamiento y agitó hasta llegar a la temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre 500 gramos de hielo-agua, se agitó hasta la fusión total del hielo, filtró con succión, lavó tres veces con agua fría y dejó secar al aire. Se obtuvieron 37 g (90%) de un sólido dorado el cual mostró ser un compuesto principal por ccf (Rf 0.35, Sistema I). Recristalizado de tolueno dió pequeños cristales con p.f 109-111°C. El espectro de IR (No 4) dió las siguientes señales: 3390 (ArNHCH₃); 3072 (CH₃); 2912 (C=CH); 2152 (SCN); 1614 (fenilo); 1560 (NH); 1356 (CN). El espectro de RMN (No 5) dió las siguientes señales: 2.97 y 3.03 (s, 3H, NCH₃); 6.77 (d, 1H, C-6, J=6); 7.48 (dd, 1H, C-5, J=6, J=2); 8.24 (d, 1H, C-3, J=2). El espectro de Masas (No 6) dió como picos importantes los siguientes: M⁺, 209, 100%; M⁺2, 211, 4%; M-28 (CN), 183, 10%; M-30 (NHCH₃), 179, 1%; M-46 (NO₂), 162, 17%; M-58 (SCN), 151, 8%.

4-Propiltio-2-nitro-N-metilaniлина (8).

En un matraz de 250 ml con tres bocas, adaptado con termómetro, agitación magnética y refrigerante en posición de reflujo con un globo lleno de nitrógeno, se mezclaron 6g (0.0287 mol) de 4-tiociano-2-nitro-N-metilaniлина, 11.16 g de n-propanol, 23g (17 ml, 0.187 mol, 6.5 eqs) de 1-bromopropano, 60 ml de cloruro de metileno y 36g de una solución de NaCN al 25% (27g de H₂O y 9g de NaCN, 0.1836 mol, 6.39 eqs). La mezcla se llevó a reflujo suave por un lapso de 5h. Se dejó en reposo y separó la fase orgánica, la cual se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en 200 ml acetato de etilo; la parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las partes orgánicas se juntaron y lavaron con agua (2 x 100 ml). La fracción orgánica lavada se secó con Na₂SO₄ anh. filtró y concentró a presión reducida. Se obtuvieron 11.5g de un aceite rojo con fuerte olor a cianuro. Este aceite se pasó por una columna (4 x 40 cm) 60g de gel de sílice suspendida en éter de petróleo. Se eluyó con el mismo disolvente. Las fracciones obtenidas conteniendo el compuesto anaranjado rojizo (Rf. 0.65, Sistema I) se mezclaron y concentraron a presión reducida dejando 6.23g (96%) de un líquido rojo carmín, el cual se llevó a hidrogenación como tal. El espectro de IR (No 7) dió las bandas siguientes: 3392 (Ar NHCH₃); 3082 (C=CH); 2960 (CH₃, CH₂); 1558 (NO₂); 1512 (NH); 1414(SCH₂); 1350 (CN). La RMN (No. 8) dió los picos siguientes: 0.95 (t, 3H, CH₃ CH₂, J=7.5); 1.53 (m., 2H, (CH₃ CH₂ CH₂, J=7.5); 2.72 (t, 2H, CH₂S, J=7.5); 2.95 y 3.03 (s, 3H, NCH₃); 6.45 (d, 1H, C-6, J=6); 7.3, (dd, 1H, C-5 J=6, J=2); 7.86 (m, 1H, NH, intercambia con D₂O); 7.95 (d, 1H, C-3, J=2). El espectro de Masas (No. 9) dió los picos principales siguientes: M⁺, 226, 100%; M⁺2, 228, 7%; M-29 (CH₃CH₂), 197, 10%; M-43 (CH₃CH₂CH₂), 183, 33%; M-

46 (NO₂), 180, 12%; M-75 (CH₃CH₂CH₂S), 151, 12%.

2-Amino-4-propiltio-N-metilanilina (9).

En un frasco de hidrogenación Parr de 500ml se mezclaron 6.00g (0.0265 mol) de 4-propiltio-2-nitro-N-metilanilina, 900 mg de Pd/C 10% y 100 ml de etanol. La mezcla se hidrogenó con agitación a temperatura ambiente y hasta que se consumieron 6.45 kg/cm² de hidrógeno. La solución roja inicial cambió a solución cristalina incolora, se enfrió a 0°C y filtró con succión a través de un embudo de vidrio poroso. La solución etanólica tomó un color violáceo, se concentró a presión reducida dejando 5.1g (98.07%) de un aceite. Este producto mostró ser un sólo compuesto por ccf. (Rf 0.22 Sistema I), y se utilizó como tal para la reacción siguiente.

2-Amino-5-propiltio-1-metilbencimidazol (10).

En un matraz de bola de 100ml con tres bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de aire con un globo lleno de N_2 y embudo de adición de presiones igualadas, se suspendieron 5.1g (0.0260 mol) de 2-amino-4-propiltio-N-metilaniлина cruda en 20 ml de etanol-agua (1:1). A temperatura ambiente y con agitación se incorporaron, poco a poco, en el lapso de 20 min., 3g (0.0263 mol) de bromuro de cianógeno. La temperatura subió espontáneamente hasta $65^\circ C$ y se agitó durante 1h. En esta parte se formó un precipitado cristalino color rojizo, una cromatoplaaca indicó la presencia de un compuesto principal (Rf. 0.30 Sistema IV) acompañado de trazas de otras sustancias de mayor y menor polaridad, pero no materia prima. Se goteó entonces una solución de 1.15g (0.0288 mol) de NaOH en 10ml de H_2O . La mezcla rojiza cambió a un tono amarillento y empezó a separar un aceite café oscuro. Se agitó 1h y dejó en reposo bajo atmósfera de N_2 ; posteriormente, se adicionaron 100ml de acetato de etilo, separaron las fases, la acuosa se extrajo con 100ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron y la solución oscura se lavó con agua (2 x 50ml), secó con Na_2SO_4 anh., filtró y concentró a presión reducida dando 5.8g (100%) de un sólido café oscuro. Este sólido se lavó en caliente con éter de petróleo (2 x 60ml), los extractos orgánicos verde amarillento consistieron de materia prima en pequeña cantidad, se desecharon. El sólido café rojizo consistió de un compuesto principal por ccf. (Rf. 0.30, Sistema IV). Este producto crudo se utilizó como tal para la reacción siguiente.

5-Propiltio-1-metil-2-bencimidazolcarbamato de metilo (2A).

En un matraz de bola de 100 ml con tres bocas, adaptado con termómetro, agitación magnética, condensador en posición de reflujo con trampa anhidra, y un septum de hule, se disolvieron 3.8g (0.0172 mol) de 2-amino-5-propiltio-bencimidazol en 20 ml de DMF. A la solución oscura agitada se le adicionaron 2.37g (0.0172 mol) de K_2CO_3 , enfrió a 5°C con un baño de hielo-agua y gotearon 1.62g (1.32 ml, 0.0172 mol) de cloroformiato de metilo. Se dejó llegar a la temperatura ambiente con agitación y se mantuvo así durante 2h. Se volvió a enfriar a 5°C y adicionaron 1.62g más de cloroformiato de metilo, se calentó a 70-80°C durante 1h y dejó enfriar. La mezcla oscura se vació sobre 100g de hielo y agitó vigorosamente para formar un sólido verde oscuro, el cual se separó por filtración al vacío y lavó varias veces con agua. El producto seco pesó 4.0g (83.25%) y mostró ser un compuesto principal por cromatografía en placa fina (Rf. 0.28 Sistema III). Recristalizado de acetona con decoloración dio escamas color blanco marfil con un Pf de 138-138.5°C.

IR (No II) 3287 (NHCO); 2957,2867 (CH, alifático); 1631 (C=O); 1452,1361 (CH₂, CH₃). RMN (No 12) 0.9 (t,3H,CH₃,J=7.5); 1.57 (m,2H,CH₃,CH₂, J=7.5); 2.7 (t,3H,CH₂S,J=7.5); 3.52 (s,3H,NCH₃); 3.78 (s,3H,OCH₃); 7.007.45 (m,4H,aromático-s y NHCO, intercambio con D₂O. Masas (No13) M⁺, 229,7.31%; M-15 (CH₃), 248, 12%; M-74 (CH₃OCONH), 205, 100%.

3-Cloro-6-nitroacetanilida (14).

En un matraz de bola de 500 ml con tres bocas, adaptado con termómetro, agitación mecánica y embudo de adición de presiones igualadas con trampa anhidra, se colocaron 200 ml de anhídrido acético y enfriaron a 0°C por medio de un baño de isopropanol-hielo seco. Por abajo de esta temperatura (-5 a 0°C) se adicionaron 78.7g (50 ml, 1.25 moles) de HNO₃ fum, con goteo rápido y agitación; después, se agitó por 15 - 30 minutos más. Por otro lado, se preparó una solución de la 3-cloroacetanilida mezclando, en condiciones anhidras, 63.785g (52.89 ml, 0.5 mol) de 3-cloroanilina, con 100ml de anhídrido acético, enfriando con un baño de agua. Esta solución se goteó en el lapso de 45 minutos a la solución de nitrato de acetilo, a una temperatura de -10 °C . Después se agitó dejando que la temperatura llegase a 7°C, se formó un sólido que se separó por filtración al vacío y lavó con agua. Este sólido amarillo pesó 43.5g (40.54%), y mostró ser un solo compuesto por ccf (Rf. 0.46, Sistema I). Una muestra recristalizada de etanol dió un p.f de 115-117°C (Lit.¹⁰ 117-118 °C). El filtrado se vertió sobre hielo, con agitación , filtró y lavó con agua hasta pH neutro, seco pesó 47.1g. (43.9%). Este producto mostró ser una mezcla de dos compuestos por ccf (Rf 0.46 y Rf 0.06 Sistema I). Para la separación de estos dos compuestos, la mezcla se extrajo con benceno (3 X 150ml) a 25°C , los extractos se concentraron a presión reducida y el residuo se recristalizó de etanol, dando 18.5g (17.24%) del compuesto con Rf 0.46 y pf 115-117°C.

3-Cloro-6-nitro-N- metilacetanilida (15).

En un matraz de bola de 100 ml con 2 bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro y embudo de adición de presiones igualadas, se suspendieron 15g (0.0699 mol) de 3-cloro-6-nitroacetanilida en 26.45g (19.84ml, 0.2097 mol, 3eqs) de sulfato de dimetilo y se calentaron suavemente con agitación, por medio de un baño de agua. Cuando la temperatura llegó a 32°C se goteó una solución de 8.38g (0.2097 mol, 3 eqs) de sosa en 10.5 ml de agua, procurando que la temperatura no rebasara de 40°C. Posteriormente, se agitó durante 40 min hasta que la temperatura llegó a 25°C, la mezcla se vació sobre 100g de hielo-agua, el matraz se lavó con acetona y los lavados se mezclaron con la mezcla de reacción en agua, se agitó hasta fusión del hielo, filtro con succión, lavó con agua y dejó secar al aire. Se obtuvieron 14g (87.60 %) de un polvo amarillo, esencialmente un solo compuesto por cromatografía en placa fina (Rf. 0.20, Sistema I) . Recristalizado de etanol dió cristales amarillos con pf. de 87-88°C. Su espectro de IR (No 16) dió las señales importantes siguientes: 3098 (CH aromáticos); 2932, 2858 (CH₃); 1660 (C=O); 1522, 1348 (NO₂). RMN (No 17) 1.82 y 2.18 (s, 3H, CH₃ CO); 3.16 y 3.37, (s, 3H, NCH₃); 7.16-8 (m, 3H, aromáticos). Masas (No 18) 43 (CH₃CO) 100%; M-46 (NO₂), 182, 34%; M-46-43 (NO₂, CH₃CO), 139, 8%.

3-Cloro-6-nitro-N-metilanilina (16).

En un matraz bola de 250 ml con tres bocas, adaptado con termómetro, refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, se colocaron 100 ml de H_2SO_4 conc. y enfriaron por medio de un baño de hielo por abajo de $10^\circ C$. Enseguida se adicionaron, poco a poco y con agitación, 15g (0.0656 mol) de 3-cloro-6-nitro-N-metilacetanilida. Se cambió el baño de agua fría por uno de aceite, se calentó hasta llegar a $100^\circ C$ y mantuvo en agitación 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y vació sobre 300g de hielo-agua con agitación vigorosa. El sólido amarillo que precipitó se separó por filtración al vacío, lavó con agua hasta pH neutro y dejó secar al aire. Se obtuvieron 12g (98%) de un polvo amarillo, una sola mancha por ccf (Rf 0.58, Sistema I): Una muestra recristalizada de etanol dió agujas amarillas con pf. de $103-104^\circ C$. Su espectro de IR (No 16) dió las señales importantes siguientes: 3098 (CH aromáticos); 2932, 2858, (CH₃); 1660 (C=O); 1522, 1348 (NO₂). RMN (No 17) 1.82 y 2.18 (s, 3H, CH₃ CO); 3.16 y 3.37, (s, 3H, NCH₃); 7.16-8 (m, 3H, aromáticos). Masas (No. 18) 43 (CH₃CO) 100%; M-46 (NO₂), 182, 34%; M-46-43 (NO₂, CH₃CO), 139, 8%.

3-Propiltio-6-nitro-N-metilaniлина (17).

En un matraz de bola de 250ml con tres bocas, adaptado con condensador de agua en posición de reflujo y trampa con N_2 , agitación magnética y termómetro, se mezclaron 9g (0.0482 mol) de 3-cloro-6-nitro-N-metilaniлина, 115 ml de H_2O , 23ml de etilénglico, 2.41g (0.0603 mol, 1.25 eqs) de NaOH disueltos en 2.41 ml de H_2O y 4.22g (5.02 ml, 0.0555 mol, 1.15 eqs) de 1-propanotiol. La mezcla se llevó a reflujo (94°C) con agitación y mantuvo así durante 3h, se dejó en reposo 24h y decantó el sobrenadante cristalino amarillento. El residuo cristalino anaranjado se suspendió en agua, filtró con succión, lavó con agua fría y dejó secar al aire dando 10.5g (96.27%) de producto crudo, un solo compuesto por ccf (Rf. 0.31, Sistema II, eluida tres veces). Recristalizado de hexano fundió a 61-62 °C. IR (No. 22) 3366 (Ar NHCH₃); 3084 (C=CH); 2958, 2926, 2870 (CH₃, CH₂); 1602 (NH); 1570 (NO₂); 1516 (NH); 1414(SCH₂), 1320 (CN). RMN (No. 23) 1.05 (t, 3H, CH₃CH₂, J=7.5); 1.72 (m, 2H, CH₃ CH₂ CH₂, J=7.5); 2.88 (t, 2H, CH₂ S, J=7.5); 2.90 y 2.93 (s, 3H, NCH₃); 6.22-8.2 (m, 4H, aromáticos y NH). M-Masas (No 24) M+, 226, 68%; M+2, 228, 4%; M-42 (CH₃CH₂CH), 184, 100%

2-Amino-5-propiltio-N-metilaniina (18).

En un frasco de hidrogenación Parr se mezclaron 6g (0.0265 mol) de 3-propiltio-6-nitro-N-metilaniina, 600mg de Pd/C al 10% y 150ml de etanol absoluto. La mezcla se sometió a hidrogenación a 5.36Kg/cm² a 25°C hasta que no hubo consumo de hidrógeno. El total de hidrógeno consumido fué de 8Kg/cm². La mezcla se filtró a través de un embudo con vidrio poroso, y concentró a presión reducida. Se obtuvieron 5.2g (100%) de un aceite que oscureció rápidamente. Por cromatografía en placa fina mostró ser un compuesto principal (Rf 0.22, Sistema I). Este aceite se utilizó como tal para la reacción siguiente

2-Amino-6-propiltio-1-metilbencimidazol (19).

En un matraz de bola de 100 ml con tres bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de aire en posición de reflujo con un globo lleno de N_2 y un tapón septum de hule, se disolvieron 5.2g (0.0265 mol) de 2-amino-5-propiltio-N-metilnilina en 20ml de etanol-agua (1:1). A temperatura ambiente y con agitación se incorporaron, poco a poco, en un lapso de 10 min, 3g (0.0283 mol, 1.07eqs.) de bromuro de cianógeno. La temperatura subió espontáneamente hasta 70°C, la cual se conservó por calentamiento por un hora más. Se dejó enfriar a 40°C y goteó una solución de 1.15g (0.0288 mol) de NaOH en 10ml de H_2O . Se vació sobre agua con hielo, extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua, secó y concentró a presión reducida. El sólido oscuro obtenido (3.28g, 56%) mostró un compuesto principal por cromatografía en placa fina (R_f 0.30, Sistema IV). Este producto se utilizó como tal para la reacción siguiente.

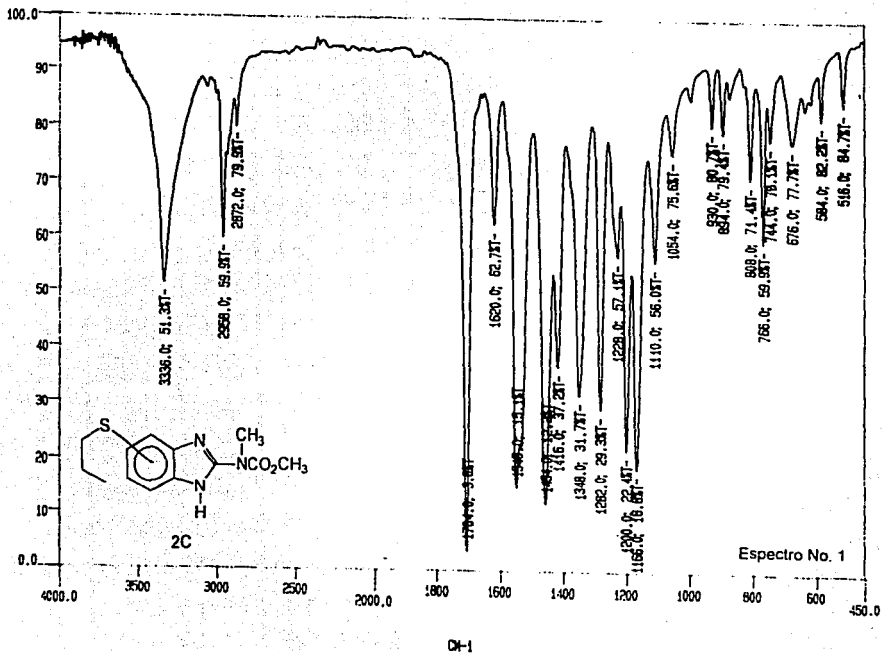
6-Propiltio-1-metil-2-bencimidazolcarbamato de metilo (2B).

En un matraz de bola de 100 ml con tres bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de aire con trampa para humedad y un tapón septum de hule, se disolvieron 3.28g (0.0148 mol) de 2-amino-6-propiltio-1-metilbencimidazol en 20 ml de DMF. Se adicionaron 2.05g (0.0148 mol) de K_2CO_3 y enfrió a 5°C por medio de un baño de hielo. Con agitación suave se incorporaron, por inyección 1.4g (1.14ml, 0.0148 mol) de cloroformiato de metilo. Se agitó a temperatura ambiente y calentó a 84 °C durante 2h. Posteriormente, se dejó llegar a la temperatura ambiente y vació sobre 100g de hielo formándose un sólido café oscuro, el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua y dejó secar al aire. El producto crudo se recristalizó de acetato de etilo-éter de petróleo. Se obtuvieron 2.48g (60%) de cristales grisáceos con p.f. 240-241 °C, una sola mancha por cromatografía en placa fina (Rf 0.28, Sistema III). IR (No 22) 3258 (C=CNHC=C); 2964, 2870 (CH alifático); 1630(C=O);1450,1358 (CH₂,CH₃). RMN (No 23) 0.97 (t,3H,CH₃CH₂J=7.5); 1.65 (m,2H,CH₃CH₂J=7.5); 2.87 (t,3H,CH₂S,J=7.5); 3.58 (s,3H,NCH₃); 3.80(s,3H,OCH₃); 7.17.4 (m,3H aromáticos). Masas (No 24) 177.95 (M-CH₃OCONHCN,H) 100%; 179.80, 5%M-59(CO₂CH₃),220.90,63%.

ESPECTROS

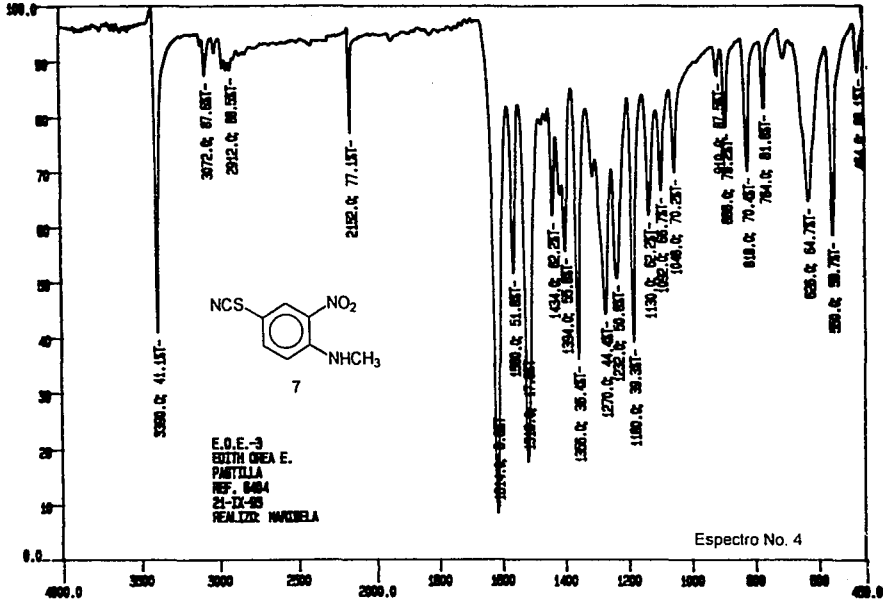
FALLA DE ORIGEN

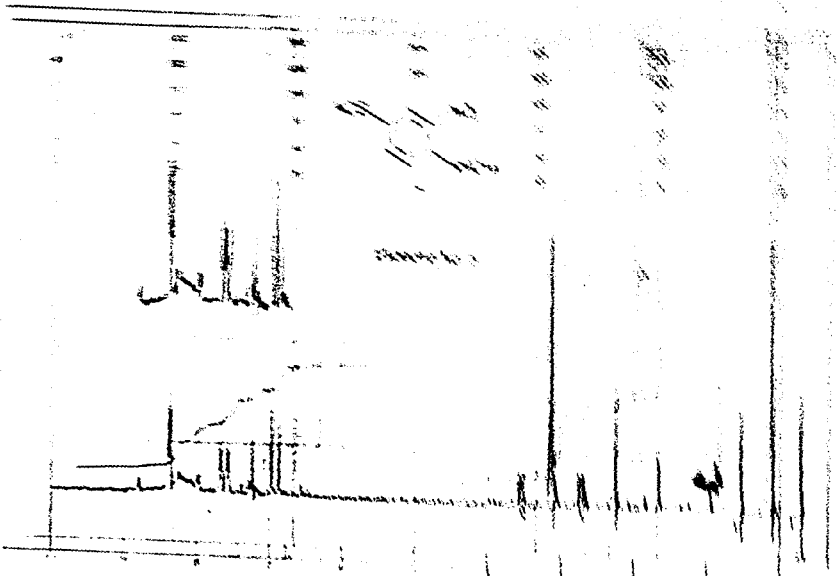
11



FALLA DE ORIGEN

H





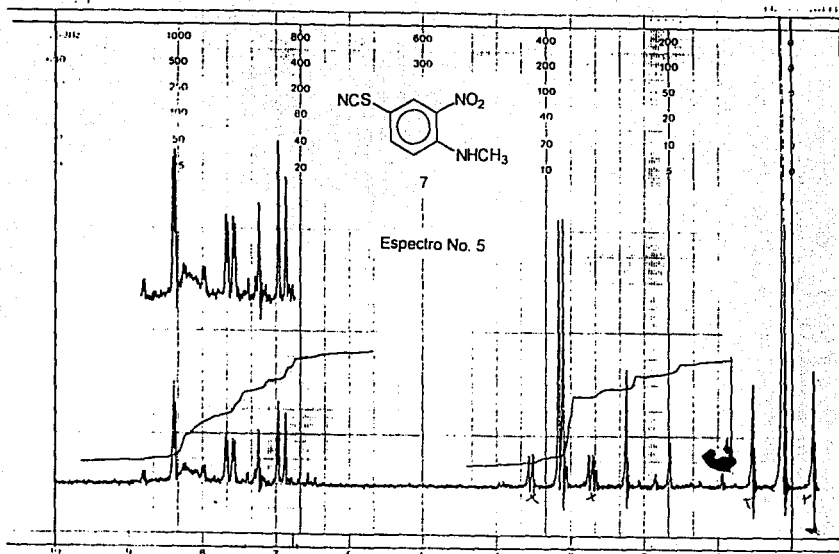
1000 SPECTRUM AMP 4000
 1000 SWEEP 1000
 1000 SWEEP 1000
 1000 SWEEP 1000
 1000 SWEEP 1000

FALLA DE ORIGEN



FALLA DE ORIGEN

LABORATORIO NACIONAL DE QUÍMICA



Espectro No. 5

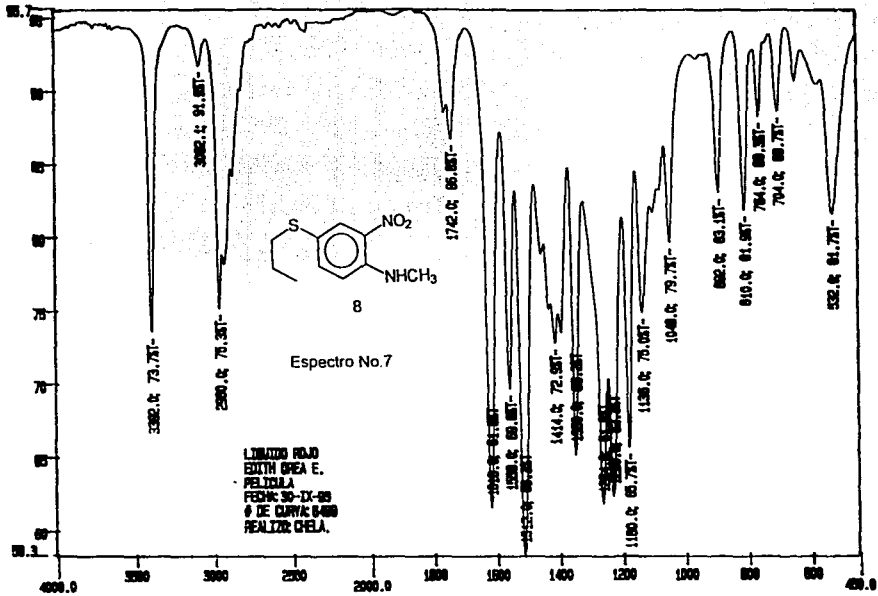
1000	SPECTRUM AMPL	6000	SWEPT TIME	5	NUCLEUS	^{11}B	DATE	
1000	PHASE	0°	SWEEP WIDTH	10	REVERSE	1US	10/10/93	
1000	PROBAND	DOS	ENTER SWEPT	-	SAMPLE TEMP	-	10/10/93	106

Chk Over
SAMPLE PHENS
OFC
SEN
FOE-3
SERVILE CDD3
- NO. 1020

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

FALLA DE ORIGEN

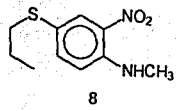
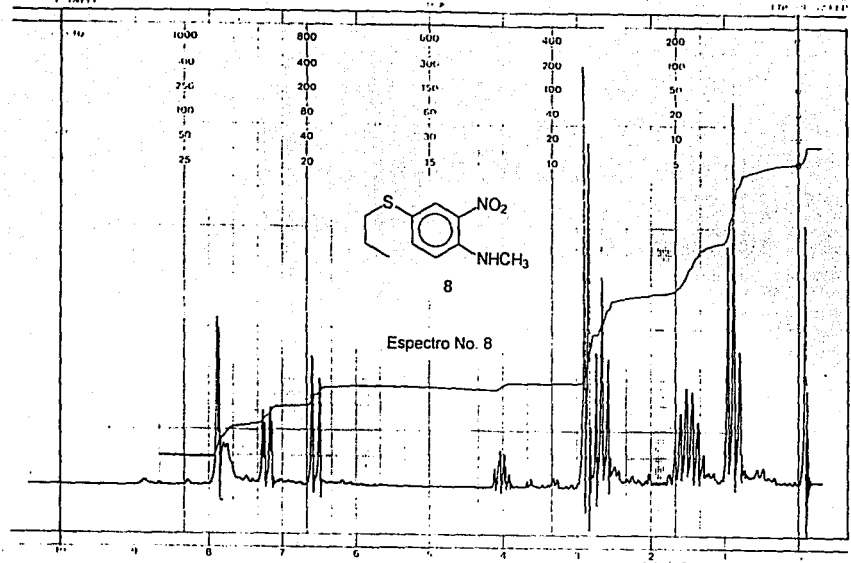
14



FALLA DE ORIGEN



Varian Instrument Division



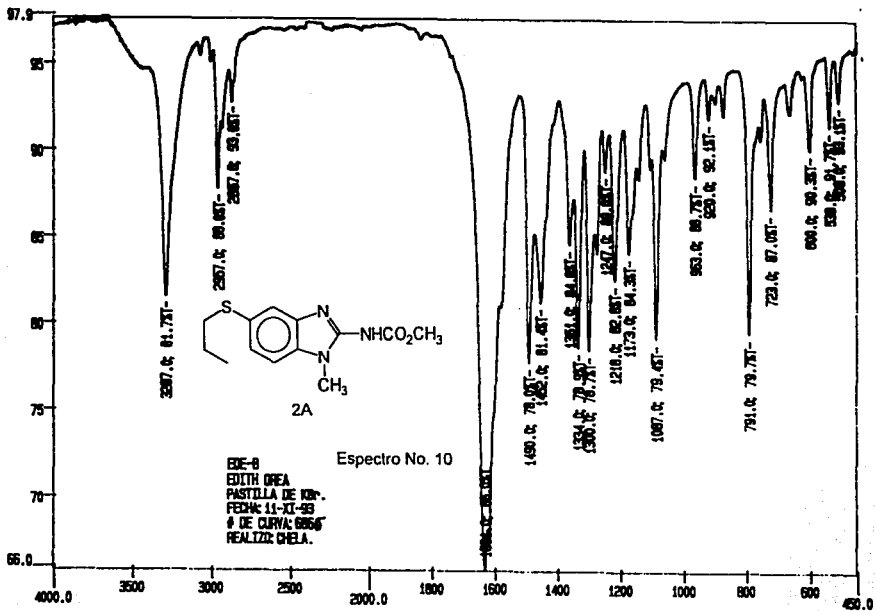
Espectro No. 8

GAIN: 6000 SWEET: 1000 RES. EXP.:
 PULSE: SWEET: 2000 L.F. FREQ.:
 NO. OF PULSES: END IN: SAMPLE TIME: SOLVENT: *CHCl3*
 SAMPLE: *Fish Cone*
 ANALYST: *W.H.M.S.* DATE: *5/20/64*
 EXP: *G*

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

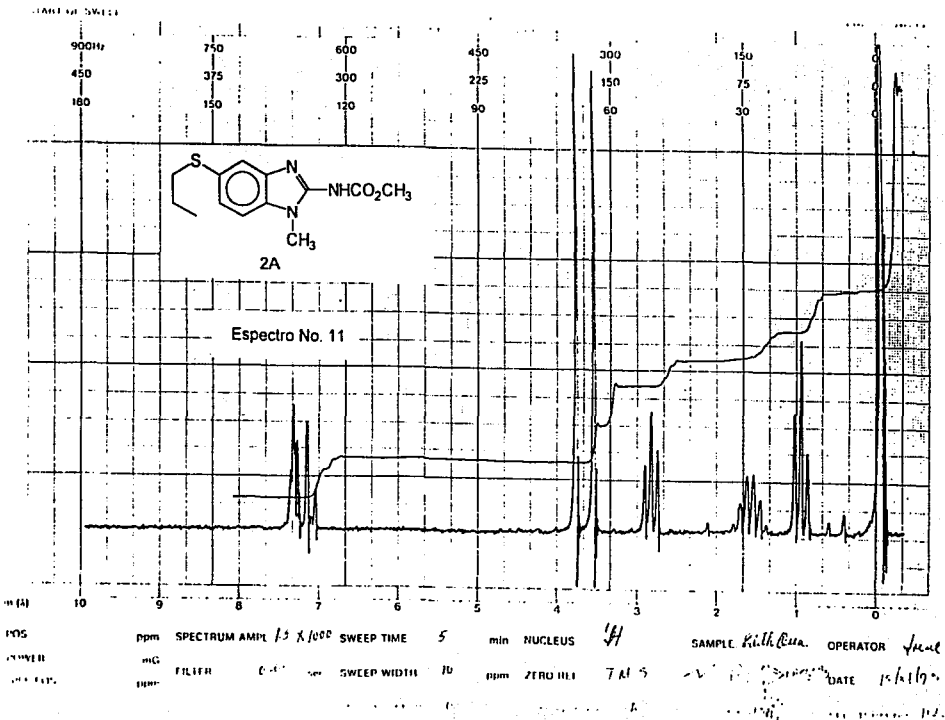
FALLA DE ORIGEN

14



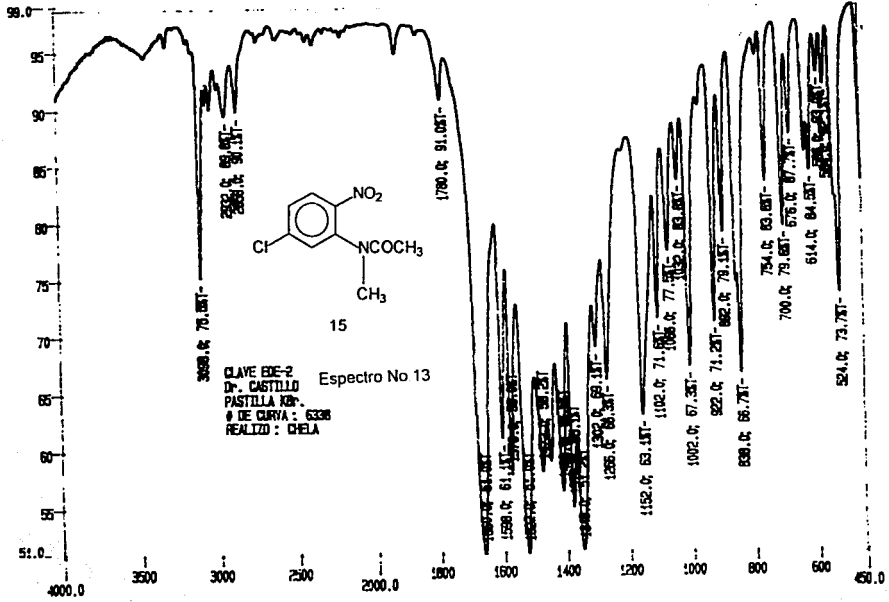
CH-1

FALLA DE ORIGEN

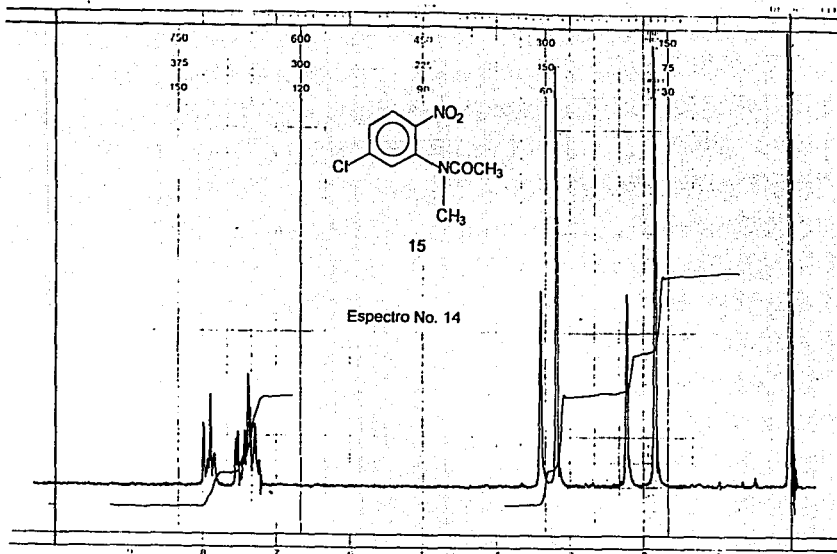


FALLA DE ORIGEN

11



07-1

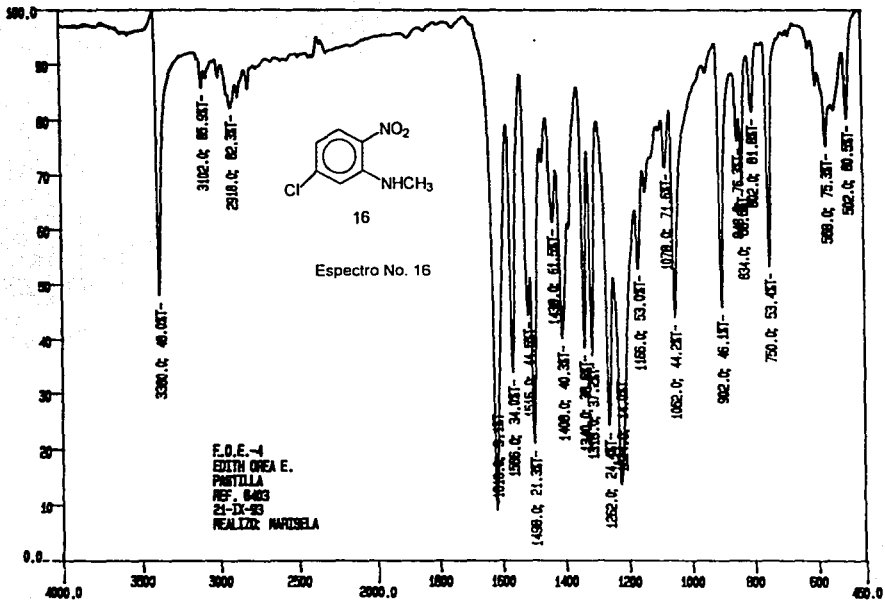


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

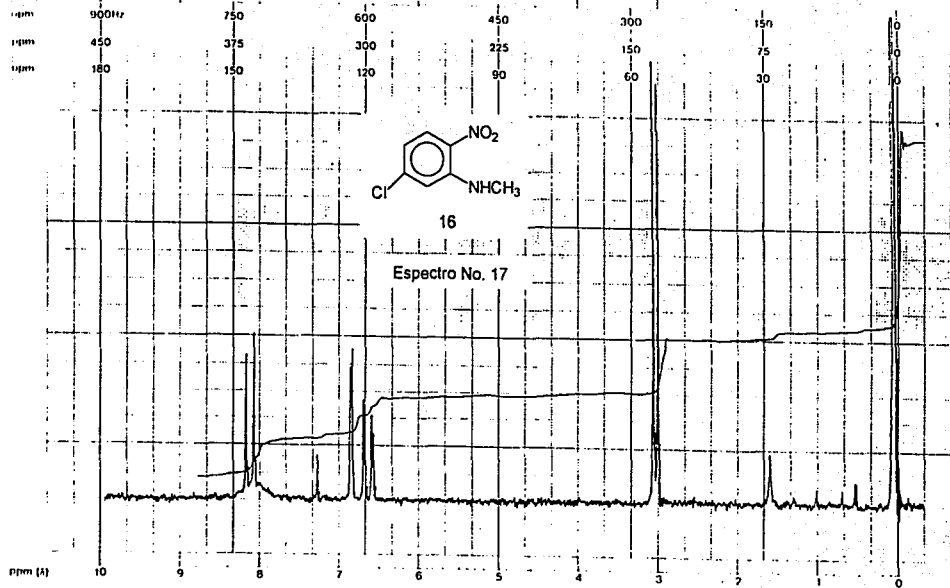
... 15	... SWEEP GEN HORIZONTAL	...	SAMPLE E2.14	...
... 0.25	... SWEEP WIDTH VERICAL	...	E2.2	...
... 0.25	... END OF SWEEP SAMPLE TEMP
					SOLVENT CDCl ₃	...

FALLA DE ORIGEN

11



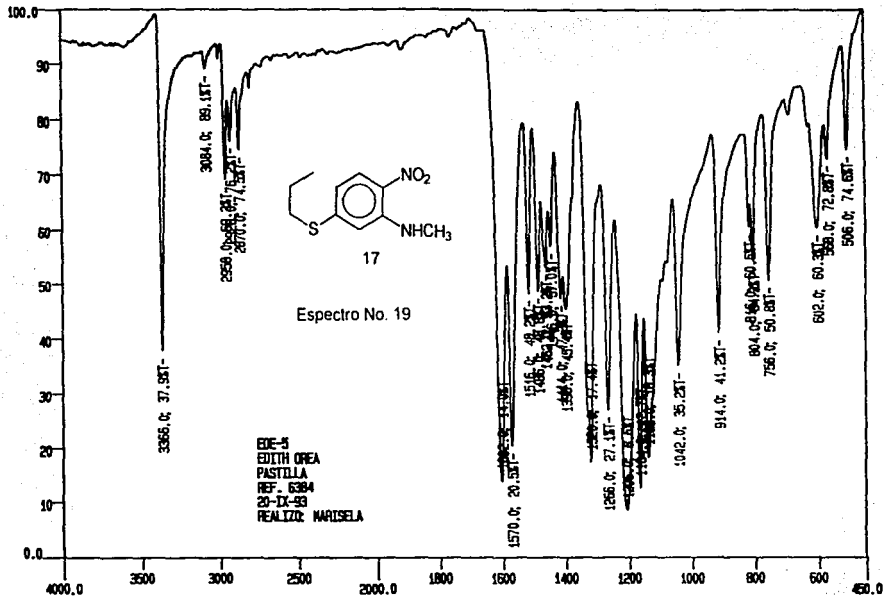
FALLA DE ORIGEN



CK INDS	ppm	SPECTRUM AMPL. 3 x 10 ⁶	SWEEP TIME	2	min	NUCLEUS	H	SAMPLE	Ethyl ester	OPERATOR	T. J. ...
POWER	dB		SWEEP WIDTH	10	ppm	2100 Hz					

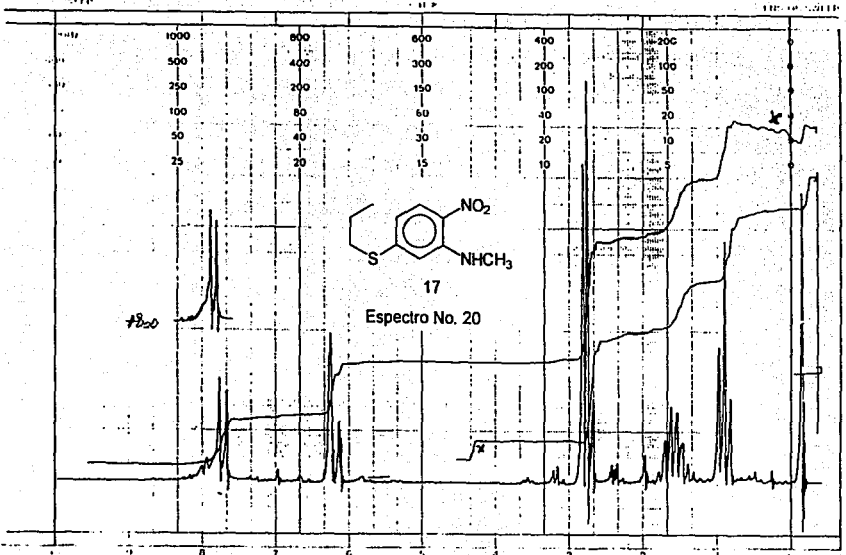
18183

FALLA DE ORIGEN



CH-1

FALLA DE ORIGEN

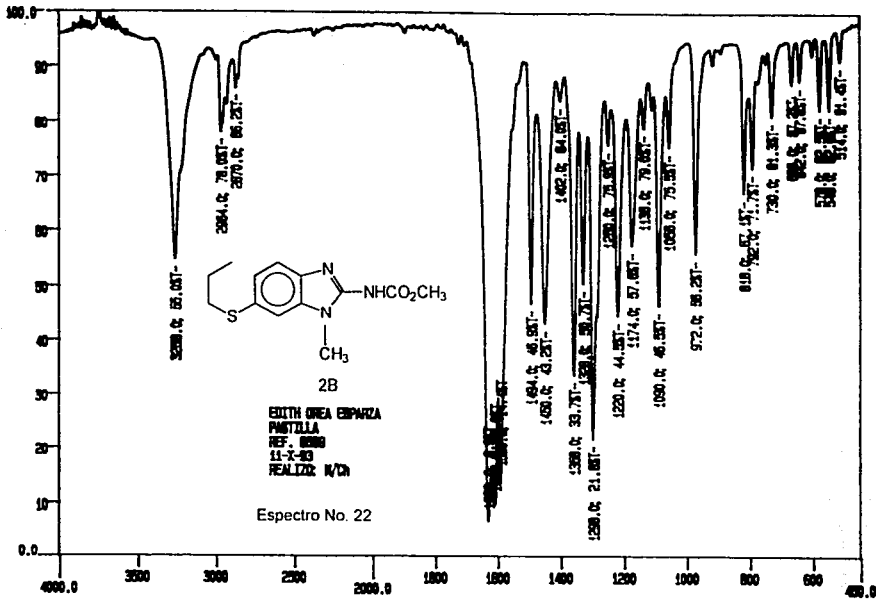


TECHNICAL AMPL 1.000 SWEEP TIME 5' INLET P. 14
GAIN 0.1 SWEEP RATE 10' ZERO SET 145
POWER 0.05 mg END OF SWEEP 6' SAMPLE ID. SOLVENT CDCl₃

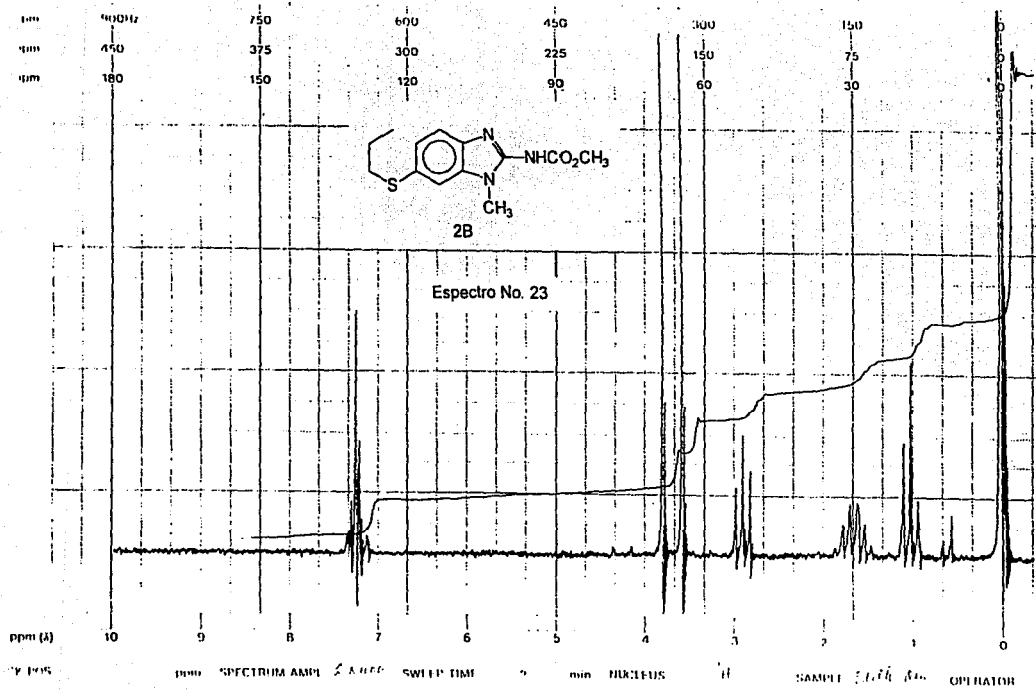
Edith Orta
SAMPLE 10.5002

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

FALLA DE ORIGEN
ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



FALLA DE ORIGEN



BIBLIOGRAFIA.

1. a) Gyurik, R.J. and Theodorides, V.J., US. Patent 3,915,986, Octubre de 1985 cedida a Smith-Kline Corp; b) Walter T.J., US. Patent 4,151,522, May 1979 cedida a la Ethyl Corp.
2. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM) 37a. edición, México, 1991.
3. Escobedo F., Penagos P., Rodríguez J. and Sotelo J, Albendazole Therapy for Neurocysticercosis, Arch. Int. Med. pp 738-741. (1987).
4. Sotelo, J., Penagos, P. and Escobedo , F., Albendazole versus Praziquantel for Therapy of Neurocysticercosis : a controlled trial ,Arch Neurol. 1988, 45, pp 532-534.
5. Korolkovas, A., Essentials of Medicinal Chemistry, Second Edition, Wiley-Interscience, New York, EUA (1988), pp 599-628.
6. Brown, H.D., Matzuk, A.R., Ilves, I.R., Peterson, L.H., Harris, S.A., Savett, L.H., Egerton, J.R., Yaktis, J.J., Cambell, W.C. and Cuckler, A.C., J. Am. Chem. Soc., 83, 1764 (1961).
7. Jung, H., Hurtado, M., Sánchez, m., Medina, M.T., and Sotelo, J., Plasma and CSF Levels of Albendazole and Praziquantel in patients with Neurocysticercosis. Clin. Neuropharm. Vol 4, Chapman and Hall. New York, N.Y.,USA. (1982), pp 4221.
8. Dictionary of Organische Compounds, 5th Ed., Vol 4, Chapman and Hall. New York, N.Y., USA (1982), pp 4221.
9. a) Ref 5, Vol.1, pp 1055; b) Beilstein Organische Chemie, Band XII , Erstes Ergänzungs-Werk, pp 302.
10. Gilman, H. J. Am. Chem. Soc., 52, 2550-2552 (1986).
11. Ref. 5, Vol.1, pp1169.

12. Morales, Z.N.R., Tesis de Maestría en Ciencias QUÍMICAS (Farmacia-Química Farmacéutica), UNAM, México, 1992.

13.Hdz. C.M.A. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas (farmacia Química Farmacéutica), UNAM , México, 1990.