

86



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE N-METIL-2-NITROANILINAS.  
MATERIAS PRIMAS PARA LA PREPARACION DE  
1-METILBENCIMIDAZOLES ANTIPARASITARIOS.

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
LUIS MENDOZA ROMERO



EXAMENES PROSODIACIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO, D. F.

2001

299484



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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


JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: MARIA LUISA GARCIA PADILLA  
VOCAL: GUADALUPE MERCADO RAMIREZ  
SECRETARIO: RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA  
1er. SUPLENTE: PATRICIA ELIZALDE GALVAN  
2do. SUPLENTE: MARTHA YOLANDA GONZALEZ QUEZADA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA DE TESIS: LABORATORIO 122  
DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.

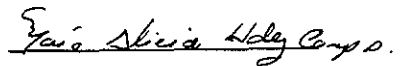
ASESOR DE TESIS:

DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA



SUPERVISOR TECNICO:

M. en C. MARIA ALICIA HERNANDEZ CAMPOS



SUSTENTANTE:

LUIS MENDOZA ROMERO



***Dedico este trabajo la memoria de mi Padre Maurilio una persona admirable de la cual recibí siempre lo mejor.***

***A mi Madre Elena porque gracias a su apoyo, consejos, pero sobre todo un gran cariño he podido culminar esta etapa de mi vida.***

## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS por absolutamente todo lo que me ha dado.

Con un gran respeto Al Dr. Rafael Castillo Bocanegra, por su apoyo para la realización de este trabajo, consejos y sobre todo por su amistad.

A la M. en C. Alicia Hernández Campos, por sus consejos y asesoría para la realización de esta tesis.

A Maria Luisa Garcia Padilla y a Guadalupe Mercado por tomarse la molestia de revisar este trabajo.

A mis Hermanos por el apoyo, consejos, confianza, amistad pero principalmente por ser una parte muy importante en mi vida.

A Mario Eduardo por ser mucho más que un amigo.

A Abril por su ayuda incondicional.

A mis compañeros y amigos del Laboratorio 122.

Al Juan Gabriel Navarrete y a Sergio por su ayuda para el formato de este trabajo y por su amistad.

A Alfredo Atzala y Jorge Uranga.

A mis amigos Salomón Jaime; Adriana L.; Jorge S.; Monica P.; Héctor V.; Elena E.; Agustín R.; David T.; Lolita S.; Lupita; Araceli D.; Laura H.; Monica B.; Marcela M.; Rene S.; Jose Luis; Ale; Diana; Carla C.; Eduardo Q.; Rodrigo; Luis B.; Juan O.; Erika; Sergio; Anselmo; Rivelino; Miguel; Jesus P.; Antonio; Araceli P.

A todos mis compañeros y amigos de las generaciones 93, 94 y 95.

A todas aquellas personas que de una u otra forma contribuyeron al enriquecimiento de este trabajo.

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por el financiamiento y beca otorgados a través del proyecto PAPIIT IN204998.

A la UNAM. Por ser la mejor Institución para la formación profesional.

---

**CONTENIDO**

	Página
<b>1. INTRODUCCION</b>	1
<b>2. ANTECEDENTES</b>	5
<b>2.1 SINTESIS DE N-METIL-2-NITROANILINAS</b>	7
2.1.1 A partir de nitrobenzenos sustituidos en la posición 2	7
2.1.2 Por <i>N</i> -metilación de la 2-nitrosulfonamida	7
2.1.3 Por benzotriazometilación de las 2-nitroanilinas	9
2.1.4 Por metilación directa a presión	10
2.1.5 Por metilación de acetanilidas seguidas de nitración	10
<b>3. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN</b>	12
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	13
4.1 Instrumentación	13
4.2 Cromatografía	13
4.3 Sistemas de elución	14
4.4 Metodología	14
4.4.1 Via <i>N</i> -metilación de la 2-nitroacetanilida	14
4.4.1.1 5-Cloro-2-nitroacetanilida (3)	17
4.4.1.2 <i>N</i> -Metil-5-cloro-2-nitroacetanilida (4)	20
4.4.1.3 <i>N</i> -Metil-5-cloro-2-nitroanilina (5)	23
4.4.1.4 5-Cloro-2-nitroanilina (6)	25

4.4.2. Via <i>N</i> -metilación directa de 2-nitroanilinas	27
4.4.2.1 <i>N</i> -Metil-5-cloro-2-nitroanilina (5)	30
4.4.2.1.1 Sin disolvente, sólo con sulfato de dimetilo	30
4.4.2.1.2 Con dimetoxietano (glima) como disolvente	32
4.4.2.2 <i>N</i> -Metil-4-cloro-2-nitroanilina (8)	34
4.4.2.2.1 Con glima como disolvente	34
4.4.2.2.2 Con glima y diglima como disolvente	36
4.4.2.2.3 Empleando diglima como disolvente	38
4.4.2.3 <i>N</i> -Metil-4,5-dicloro-2-nitroanilina (10)	40
4.4.2.3.1 Con glima como disolvente	40
4.4.2.3.2 Con glima y diglima como disolventes	42
4.4.2.3.3 Con diglima como disolvente	44
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSION</b>	<b>46</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>52</b>
<b>7. ESPECTROS</b>	<b>53</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>71</b>



## 1. INTRODUCCION

Las enfermedades parasitarias causadas por helmintos (helminthiasis) y protozoarios (protozoosis) son un problema de salud pública en México, en otros países en vías de desarrollo y en países subdesarrollados. Estas infecciones atacan fundamentalmente a la población infantil y se encuentran en los primeros lugares como causa de morbilidad.<sup>1</sup>

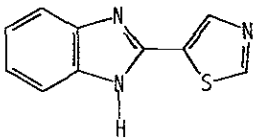
Las helmintiasis en el hombre y animales son causadas por tres grupos de parásitos: Nematodos, Cestodos y Trematodos.<sup>2-4</sup> Dentro de los protozoarios que causan la mayoría de las infecciones, se encuentran: *Entamoeba Histolytica*, *Tricomonas vaginalis* y *Giardia lamblia*.

Actualmente se dispone de fármacos que eliminan a los helmintos que parasitan el tracto gastrointestinal. Sin embargo, no se puede decir lo mismo para el caso de los helmintos que tienen diseminación sistémica y se alojan en diversos tejidos del cuerpo humano o de animales domésticos.

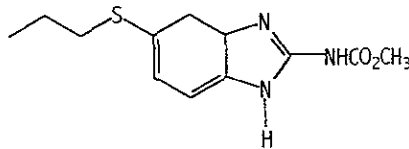
Dentro de los fármacos que son utilizados para combatir las helmintiasis intrainestinales se encuentran los bencimidazoles, representativos de una gran familia de agentes terapéuticos mostrados en la Figura 1. Los bencimidazoles que tienen actividad contra trematodos son: tiabendazol, flubendazol, albendazol y mebendazol, entre otros. El uso de este último se ha sido sustituido por el albendazol, puesto que su espectro de acción incluye tanto infecciones intestinales como sistémicas (trichinellosis, uncinariosis, trichuriasis y cisticercosis); además, para las infecciones intrainestinales, sólo se requiere una dosis en un día, comparada con tres días de tratamiento con el mebendazol.

La quimioterapia de las protozoosis se ha facilitado por el uso de metronidazol y furoxona, efectivos para las infecciones intrainestinales como extraintestinales de la enfermedad, pero el inconveniente de utilizar estos compuestos, es la alta toxicidad que presentan.

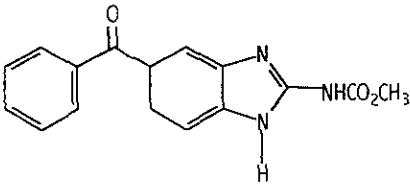
Recientemente se ha demostrado que los bencimidazolcarbamatos (BC) tienen actividad antiprotozoaria.<sup>5-10</sup>



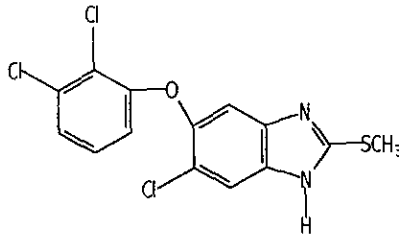
TIABENDAZOL



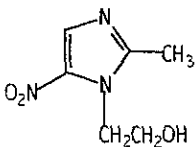
ALBENDAZOL



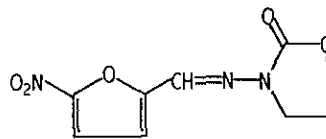
MEBENDAZOL



TRICLABENDAZOL



METRONIDAZOL

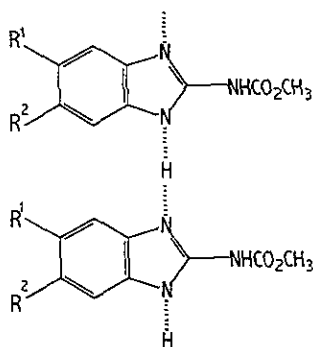


FUROXONA

Figura 1. Estructuras de algunos agentes antihelmínticos y antiprotozoarios.

Aunque no se conoce con precisión el mecanismo de acción exacto de todos los bencimidazoles, estos pueden ejercer su acción antihelmíntica al inhibir la enzima fumarato reductasa, la incorporación de glucosa en los parásitos, o inhibiendo la polimerización de la tubulina a microtúbulos.<sup>11-12</sup>

Sin embargo, los BC presentan en común una insolubilidad acuosa, debido a los puentes de hidrógeno intermoleculares que se forman en la molécula del bencimidazol; a la sustitución en posición 5, y al grupo carbamato de metilo en posición 2, lo que confiere a estas moléculas alta polaridad y mayor vida media. Lo anterior lleva a una biodisponibilidad baja y en consecuencia a una respuesta terapéutica poco favorable, por lo que su uso se limita al tratamiento de helmintosis intraintestinales.



Aunque existen en la molécula varios sitios factibles de formar puentes de hidrógeno, se considera que al sustituir el hidrógeno de la posición 1 del imidazol por un grupo metilo se podría cambiar el arreglo molecular del bencimidazol, por lo que la polaridad disminuiría, la solubilidad aumentaría y por lo tanto la

biodisponibilidad de estos compuestos se incrementaría. Esto permitiría contar con compuestos con potencial para el tratamiento de parasitosis extraintestinales.

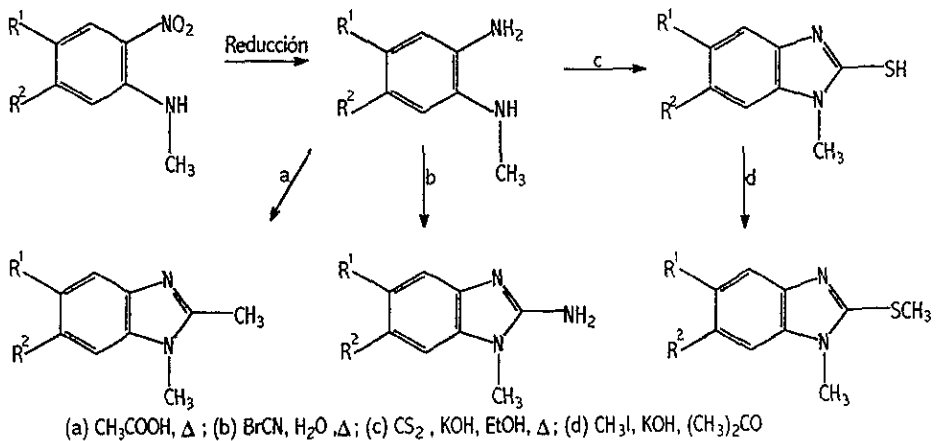
En esta tesis se contribuye a la síntesis de los 1-metilbencimidazoles a través de un estudio de la síntesis de sus precursores, las *N*-metil-2-nitroanilinas.

## 2. ANTECEDENTES

Estudios recientes sobre la síntesis y actividad antiprotozoaria y antihelmintica de 1-metilbencimidazoles, realizados en el Departamento de Farmacia de la Facultad de Química y el Centro Médico del Seguro Social, Siglo XXI, demuestran que este tipo de compuestos tienen mayor actividad contra *Giardia lamblia* que el metronidazol y el mismo albendazol. Contra *Trichinella spiralis*, la actividad de los 1-metilbencimidazoles fue equiparable a la del albendazol.<sup>13</sup>

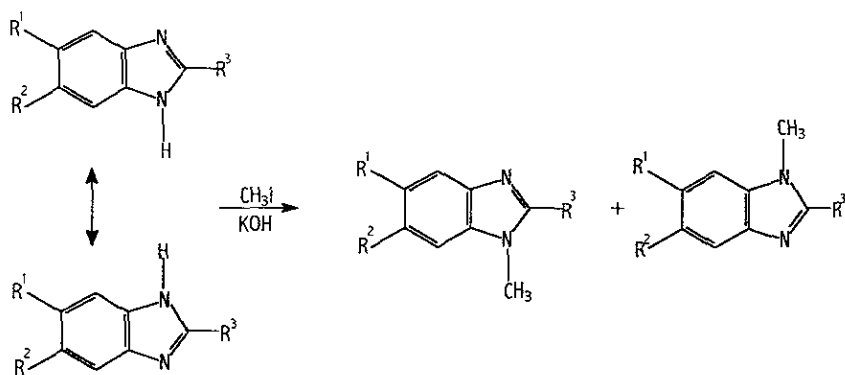
Basados en esta información se consideró de interés ampliar el estudio a la síntesis de nuevos derivados del 1-metilbencimidazol, que pudieran brindar más información sobre los requerimientos estructurales para la actividad antiparasitaria.

Para la síntesis de los 1-metilbencimidazoles se requiere de las *N*-metil-*o*-fenilendiaminas, las que a su vez se preparan por reducción de las *N*-metil-2-nitroanilinas. Esto se aprecia en el Esquema 1 de reacción siguiente.



Esquema 1. Síntesis de 1-Metilbencimidazoles

Cuando la molécula de bencimidazol es simétrica, se puede metilar directamente con yoduro de metilo y obtener un solo derivado 1-metilbencimidazólico.<sup>14</sup> Sin embargo, si la molécula de bencimidazol no es simétrica, la metilación lleva a un par de isómeros.<sup>14</sup> Esto se aprecia en el Esquema 2 de reacción.



Si  $R_1 = R_2$  se obtiene un solo producto de metilación

Si  $R_1 \neq R_2$  se obtiene un par de isómeros

Esquema 2. Reacción de metilación de bencimidazoles.

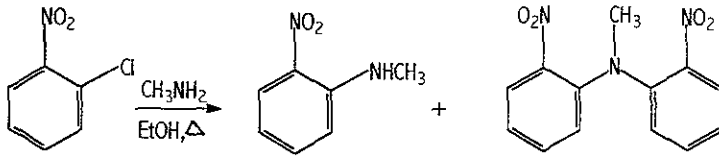
En este último caso, se puede obtener cada isómero 1-metilado si se emplea la *N*-metil-*o*-fenilendiamina adecuadamente sustituida.

Las *N*-metil-*o*-fenilendiaminas son poco estables y por ende sólo algunas se pueden conseguir comercialmente. En general, éstas se preparan a partir de sus precursores inmediatos, las *N*-metil-2-nitroanilinas. Existen varios métodos reportados para la preparación de estos precursores. A continuación se describen los más importantes.

## 2.1 SINTESIS DE *N*-METIL-2-NITROANILINAS

### 2.1.1 A partir de Nitrobenzenos sustituidos en la posición 2.

Este es uno de los métodos más antiguos. Se basa en la sustitución nucleofílica que sufre el nitrobenzeno sustituido, por la metilamina.<sup>15</sup> Este método se aprecia en el Esquema 3 de reacción.

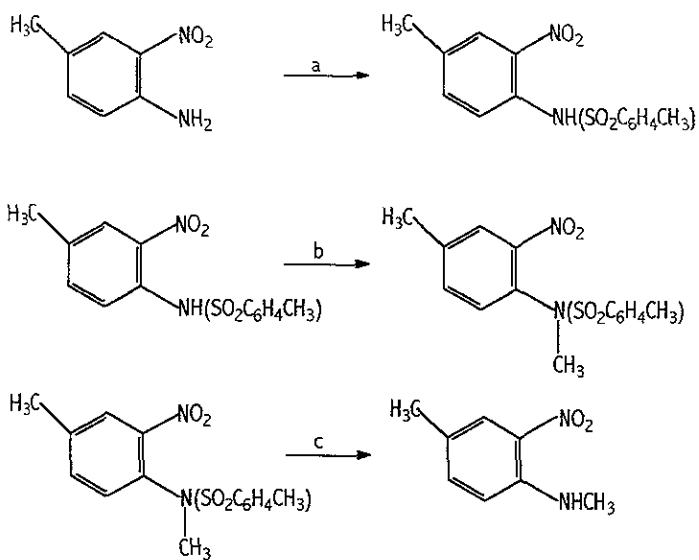


Esquema 3. Preparación de *N*-metil-2-nitroanilina por reacción de *SNA* en el 2-cloronitrobenzeno.

Este tipo de reacción tiene como inconveniente el uso de un reactor o tubo sellado, altas temperaturas y tiempos de reacción prolongados. Otros inconvenientes son los bajos rendimientos y la obtención de productos secundarios, principalmente de doble sustitución.

### 2.1.2 Por *N*-metilación de las 2-nitrosulfonamidas.

Se ha preparado *N*-metil-2-nitrotoluidina, a partir de la 2-nitro-4-toluidina sometida a protección del grupo amino con cloruro de tosilo, *N*-metilación con sulfato de dimetilo en medio básico e hidrólisis del grupo sulfamido con  $H_2SO_4$  concentrado.<sup>16</sup> Este proceso, que data desde principios del siglo pasado, tiene como inconveniente los bajos rendimientos y el consumo de grandes cantidades de  $H_2SO_4$ .



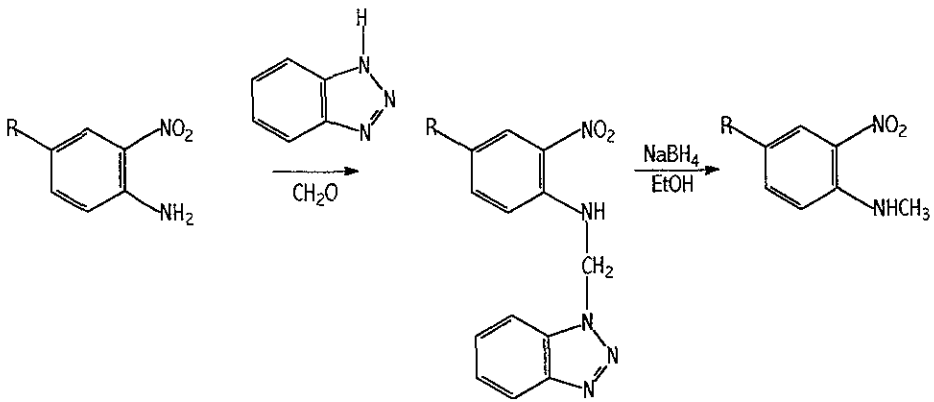
- (a)  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$   
 (b)  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaOH}$   
 (c)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.

Esquema 4. Preparación de *N*,4-Dimetil-2-nitroanilina por metilación de la sulfonanilida e hidrólisis.



2.1.3 Por benzotriazometilación de las 2-nitroanilinas.

La benzotriazometilación de la 4-metoxi-2-nitroanilina da un derivado estable que por reducción con borohidruro de sodio en etanol lleva a la formación de la *N*-metilanilina sustituida ( Esquema 5 ).<sup>17</sup> Este método es de creación reciente, la reacción es fácil de hacer y los reactivos son económicos, los rendimientos son regulares a buenos.

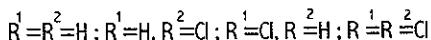
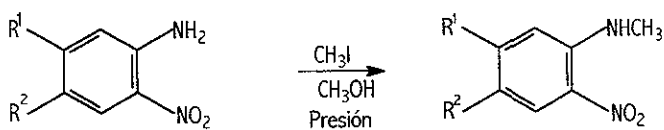


R=CH<sub>3</sub>O

Esquema 5. Obtención de *N*-metil-2-nitroanilinas usando benzotriazol.

### 2.1.4 Por metilación directa a presión.

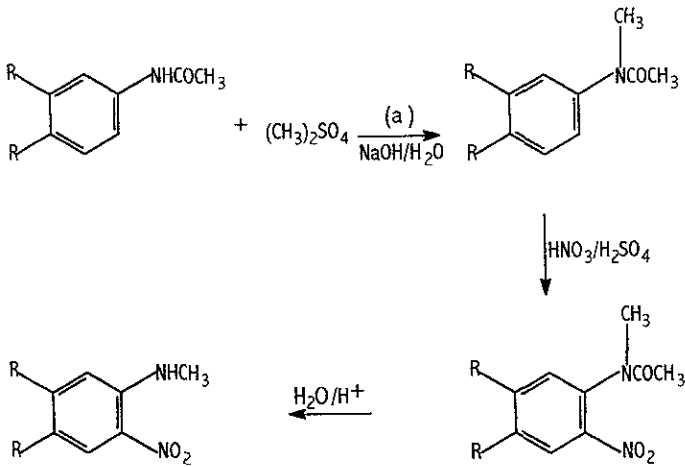
Estudios realizados en el departamento de Farmacia de la Facultad de Química UNAM, sobre la metilación directa de algunas 2-nitroanilinas en un reactor de acero, permitieron obtener los correspondientes *N*-metil-2-nitroanilinas<sup>18</sup> según se muestra en el Esquema 6 de reacción. Se obtienen buenos rendimientos pero el inconveniente de este método es la corrosión del reactor



Esquema 6 Metilación directa de 2-Nitroanilinas a presión.

### 2.1.5 Por metilación de acetanilidas seguidas de nitración.

Un método interesante de *N*-metilar es el reportado por Brehme.<sup>19</sup> En este proceso, el sustrato anilida se disuelve en benceno y se trata con sulfato de dimetilo, sosa acuosa y un catalizador de transferencia de fase. Luego, se aísla la *N*-metilacetanilida y se nitra. Posterior hidrólisis de la anterior proporciona la *N*-metil-2-nitroanilina (Esquema 7).



(a) Cloruro de trimetilbutilamonio.

Esquema 7. Obtención de *N*-metil-2-nitroanilina vía *N*-metilación-nitración-hidrólisis.

### 3. OBJETIVOS Y JUSTIFICACION

Los objetivos principales de esta tesis son los siguientes:

- 3.1 Realizar un estudio comparativo de la síntesis de *N*-metil-2-nitroanilinas a través de *dos métodos novedosos*.
- 3.2 Llevar a cabo la síntesis de tres derivados de la *N*-metil-2-nitroanilina y reportar bajo qué condiciones se obtiene el mejor rendimiento.
- 3.3 Integrar los conocimientos adquiridos en la carrera, mediante la preparación de compuestos de interés farmacéutico

Debido a la importancia de las enfermedades parasitarias en nuestro país, esta tesis pretende aportar una nueva metodología alternativa para la síntesis de *N*-metil-2-nitroanilinas mediante dos métodos novedosos propuestos por el Dr. Rafael Castillo Bocanegra en el Departamento de Farmacia de la Facultad de Química UNAM y de esta forma obtener dichos compuestos de una forma sencilla, ya que constituyen las materias primas principales para la síntesis de 1-metilbencimidazoles antiparasitarios.

## 4. PARTE EXPERIMENTAL.

### 4.1 Instrumentación.

Los espectros de masas se determinaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC :MS) o por introducción directa de la muestra en un aparato marca JEOL-JMS-AX505-HA. La simbología utilizada es  $M^+$ =ion molecular.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer de transformadas de Fourier, Modelo FT-IR-1600, en pastilla de bromuro de potasio ; las señales se reportan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de resonancia magnética protónica ( $\text{RMN}^1\text{H}$ ) se determinaron en un espectrofotómetro Varian Modelo EM-390, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y deuterocloroformo como disolvente. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm. Los símbolos de las señales son : s= singulete, sa= singulete amplio, d= doblete, dd=doblete dobleteado.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi Modelo 530 y no están corregidos. Para concentrar las soluciones se empleó un evaporador rotatorio marca Büchi, Modelo RE111, con condensador de hielo seco y vacío generado por una bomba Felisa, Modelo 1600, ajustada a 55 cm de Hg.

### 4.2 Cromatografía.

La cromatografía en capa fina (ccf) se realizó en placas de vidrio recubiertas con gel de Silice GF 254 de la casa Merck. Los compuestos orgánicos se visualizaron con luz ultravioleta y por exposición a vapores de yodo.

### 4.3 Sistemas de elución.

La composición de los sistemas de elución fue la siguiente :

Sistema	Composición	Proporción
I	Hexano-CHCl <sub>3</sub> -AcOEt	50 :35 :15
II	Cloroformo-Metanol*	90 :10

\* 8 mL de la mezcla + 2 gotas de hidróxido de amonio.

### 4.4 Metodología.

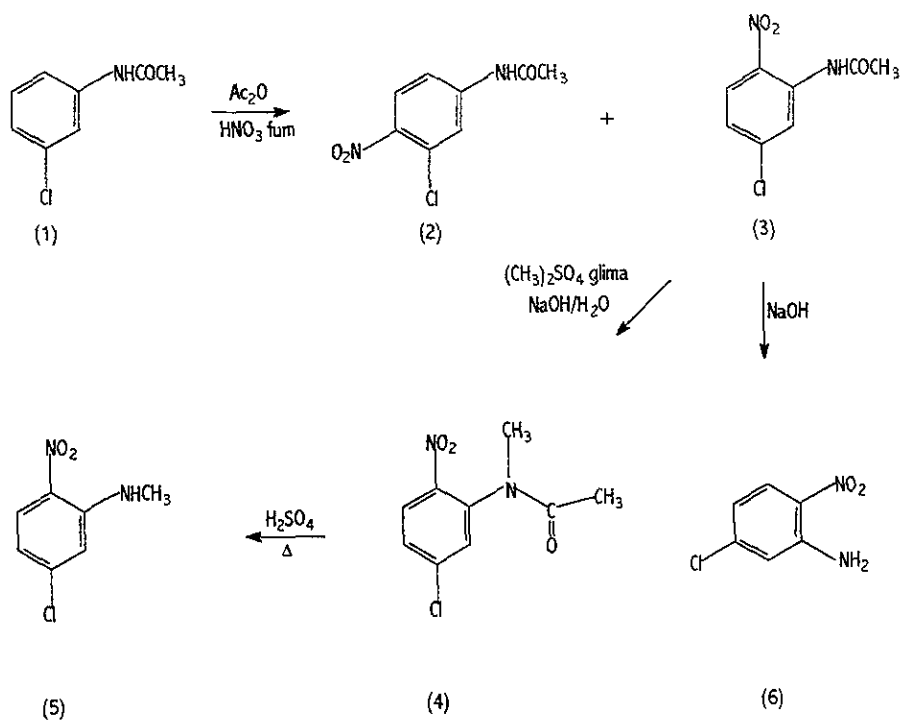
En esta tesis se investigaron dos métodos sencillos de obtención de *N*-metil-2-nitroanilinas. El primero de ellos se basa en la *N*-metilación de la 5-cloro-2-nitroacetanilida (1) en glima (etilenglicol dimetil eter) y sin catalizador de transferencia de fases. El segundo, en la metilación directa de tres 2-nitroanilinas: 5-cloro-2-nitroanilina (6), 4-cloro-2-nitroanilina (7) y 4,5-dicloro-2-nitroanilina (9). A continuación se describe con detalle el trabajo realizado.

#### 4.4.1 Vía *N*-metilación de la 2-nitroacetanilida.

Partiendo de la 3-cloroacetanilida (1), la cual se tenía sintetizada en el laboratorio con anterioridad, se hicieron las reacciones que se muestran en el Esquema 8. Primeramente, 1 se sometió a una reacción de nitración con ácido nítrico fumante en anhídrido acético y se obtuvo una mezcla de productos nitrados: 3-cloro-4-nitroacetanilida(2) y 5-cloro-2-nitroacetanilida (3). Estos se pudieron separar por recristalización de etanol-agua y posterior extracción de 3 con benceno. En seguida, 3 se sometió a una reacción de *N*-metilación con sulfato de dimetilo en medio básico, sin catalizador de transferencia de fases,

usando glima como disolvente. Así se obtuvo la *N*-metil-5-cloro-2-nitroacetanilida (4), la cual se hidrolizó en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado en caliente y dio el producto esperado, la *N*-metil-5-cloro-2-nitroanilina (5).

El compuesto 3 también se sometió a hidrólisis básica para obtener la correspondiente 5-cloro-2-nitroanilina (6).



Esquema 8. Obtención de *N*-metil-2-nitroanilina, vía *N*-metilación de la 2-nitroacetanilida

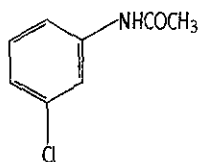
Las reacciones llevadas a cabo por esta vía se muestran en el cuadro siguiente.

CUADRO DE REACCIONES			
Vía N-metilación de la 2-nitroacetanilida			
MATERIA PRIMA	REACCION	CONDICIONES	PRODUCTO OBTENIDO
3-Cloroacetanilida (1)	Nitración	HNO <sub>2</sub> /AcOH Ac <sub>2</sub> O/AcOH T < 3 °C	5-Cloro-2-nitroacetanilida (3)
5-Cloro-2-nitroacetanilida (3)	N-metilación	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> NaOH glima T < 33 °C	N-Metil-5-cloro-2-nitroacetanilida (4)
N-Metil-5-cloro-2-nitroacetanilida (4)	Hidrólisis	Acido sulfúrico T = 60 – 70 °C	N-Metil-5-cloro-2-nitroanilina (5)
5-Cloro-2-nitroacetanilida (3)	Hidrólisis	NaOH/Metanol T ambiente	5-Cloro-2-nitroanilina (6)

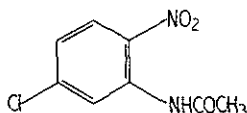
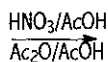
Los procedimientos de laboratorio estudiados se describen a continuación.



4.4.1.1 5-Cloro-2-nitroacetanilida (3).



**1**  
169.61 uma



**3**  
214.60 uma

En un vaso de precipitados de 250 mL, provisto de un sistema de enfriamiento hielo seco/alcohol isopropílico, agitación magnética, termómetro y embudo de adición, se colocaron 85.5 mL de ácido acético glacial y se adicionaron, gota a gota con agitación constante, 66.3 mL de ácido nítrico fumante, en un lapso de 30 minutos, evitando que la temperatura sobrepasara los 5 °C.

La mezcla nitrante anterior se le goteó lentamente (90 min) a una mezcla homogénea de 200 mL de anhídrido acético, 85.5 mL de ácido acético glacial y 171.1g (1.0087 mol) de 3-cloroacetanilida, contenida en un vaso de precipitados de 2 L, con agitación y manteniendo la temperatura de -2 °C a 3 °C.

En estas condiciones se formó una masa difícil de agitar, por lo que se adicionaron 150 mL más de anhídrido acético y 30 mL de HNO<sub>3</sub> fumante. Se agitó 1 hora más en las mismas condiciones de temperatura. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre 500 g de hielo-agua y la suspensión formada se filtró con succión.

El sólido se lavó con agua hasta pH neutro y se recristalizó de etanol-agua para dar cristales con ligero color amarillo a amarillo pálido.

Se obtuvieron 120 g (55.38%) de un solo compuesto. Rf 0.56 (Sistema 1), pf 116-117 °C (Lit.<sup>20</sup> 117-118 °C)

Las aguas madres de la recristalización se concentraron a presión reducida para obtener 40 g de un sólido café claro. Este sólido se extrajo con benceno (1 x 200 mL) dejando 25 g de impurezas; el extracto se concentró a presión reducida y el sólido se recristalizó de etanol, para dar 5.6 g (2.57%) del mismo producto principal obtenido con anterioridad.

### MECANISMO DE REACCIÓN

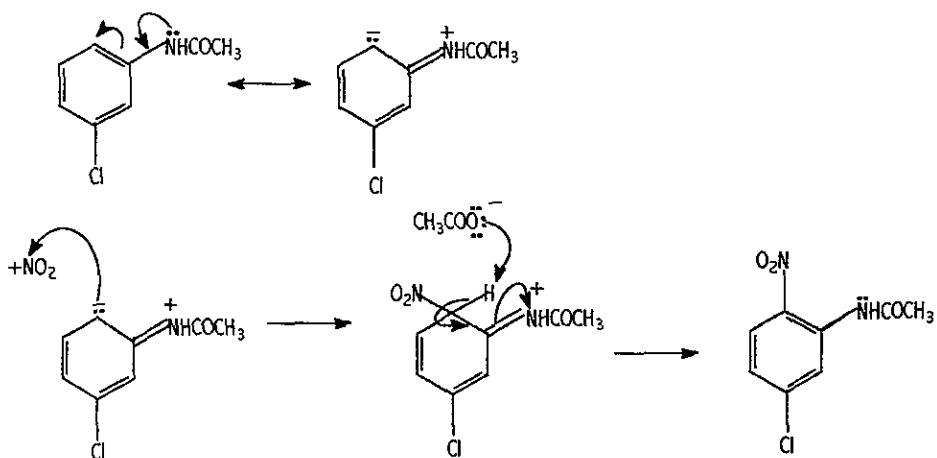
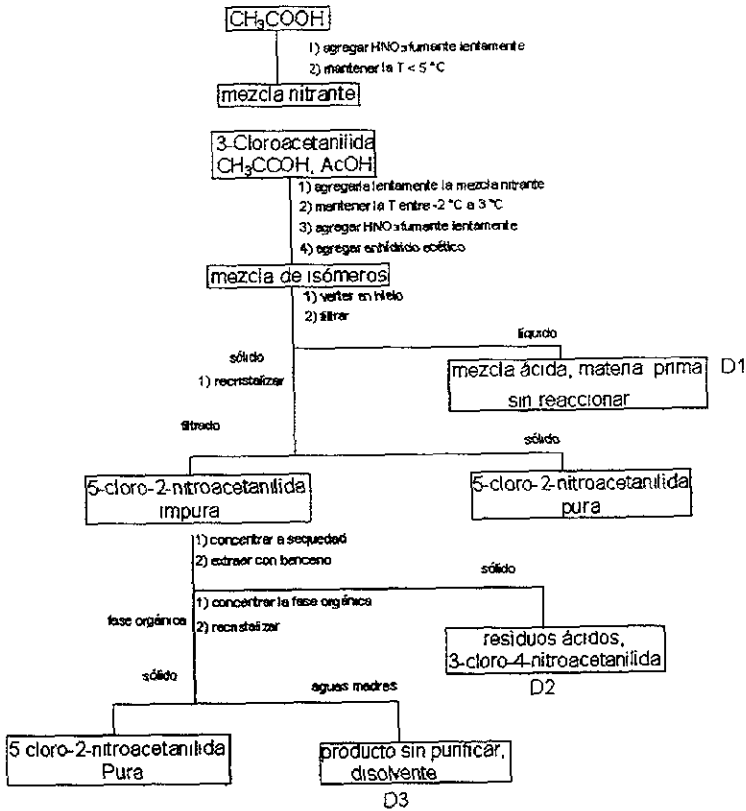


DIAGRAMA DE FLUJO

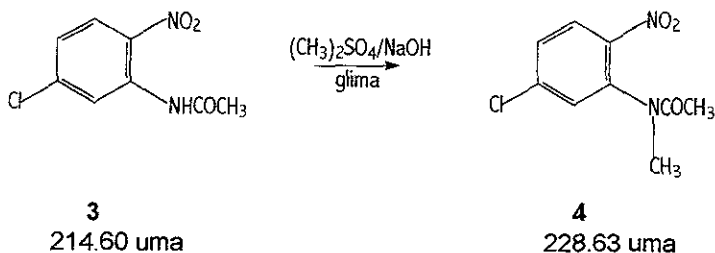


D1: Neutralizar y desechar por el drenaje con abundancia de agua

D2: Guardar en un contenedor y enviar a incineración

D3: Recuperar el disolvente y el sólido enviarlo a incineración.

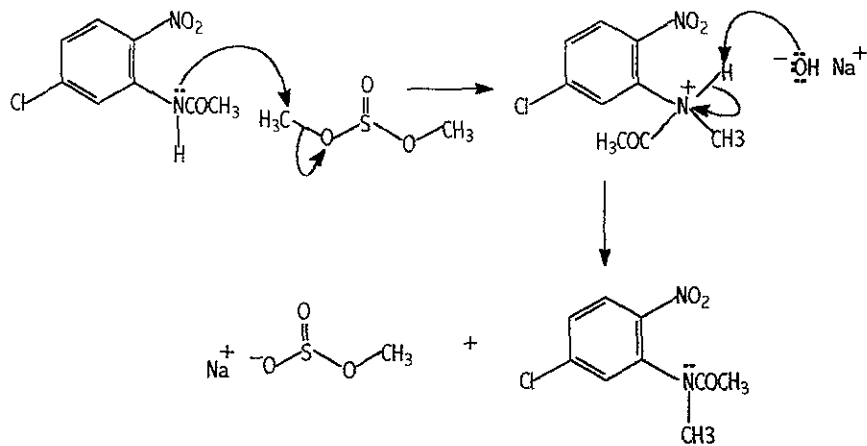
4.4.1.2 N-Metil-5-cloro-2-nitroacetanilida (4).



En un matraz bola de 50 mL de tres bocas (14/20), provisto con termómetro, condensador en posición de reflujo, tapón de hule en la tercera boca, se colocaron 5.5 g (0.0256 mol) de 5-cloro-2-nitroacetanilida, 2.5 mL (0.0264 mol) de sulfato de dimetilo, y 7 mL de glima (etilenglicol dimetil eter) como disolvente. La mezcla de reacción se calentó a con agitación magnética constante 30°C y se agregaron lentamente, en un lapso de 30 min, con jeringa, 1.0 g de hidróxido de sodio disuelto en 1.0 mL de agua.

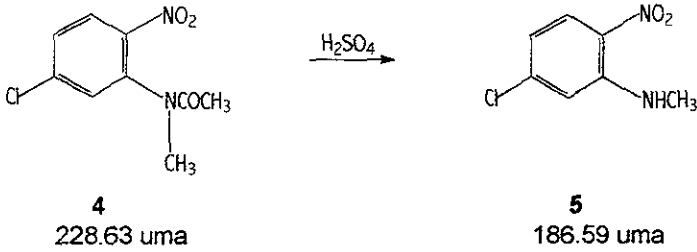
La temperatura se mantuvo entre 31-33 °C. Se dejó reaccionar treinta minutos más, al cabo de los cuales se agregaron 1.3 mL de sulfato de dimetilo y 0.5 g de hidróxido de sodio disueltos en 0.5 mL de agua. Se dejó reaccionar 30 minutos más y se adicionaron 0.6 mL de sulfato de dimetilo y 0.1 g de hidróxido de sodio disueltos en 0.5 mL de agua, todo esto bajo las mismas condiciones de temperatura. El monitoreo de la reacción se llevo a cabo mediante ccf. Una vez que se consumió la materia prima, la mezcla de reacción se vertió sobre 200 g de hielo y la suspensión resultante se filtró con succión. El sólido se lavó con agua hasta pH neutro y se recrystalizó de etanol para dar 3 g (51.19%) de un producto puro. Rf 0.24 (Sistema 1), pf 88-89 °C (Lit.<sup>13</sup> 86-87 °C).

MECANISMO





4.4.1.3 N-Metil-5-cloro-2-nitroanilina (5).



En un vaso de precipitados de 30 mL se colocaron 4 mL de ácido sulfúrico concentrado y se agregaron 2 g (0.0087 mol) de N-metil-5-cloro-2-nitroacetanilida con agitación magnética constante, la mezcla anterior se calentó por 15 minutos a una temperatura entre 60-70 °C. Terminada la hidrólisis ( ccf ), la mezcla de reacción se vertió sobre 100 g de hielo, la suspensión se filtró con succión y el sólido se lavó con agua hasta pH neutro. Se obtuvo 1.4 g (85.77%) de un sólido de color amarillo rojizo. Rf 0.62 (Sistema 1), pf 104-105 °C (Lit. <sup>21,22</sup> 106-107 °C).

MECANISMO DE REACCION

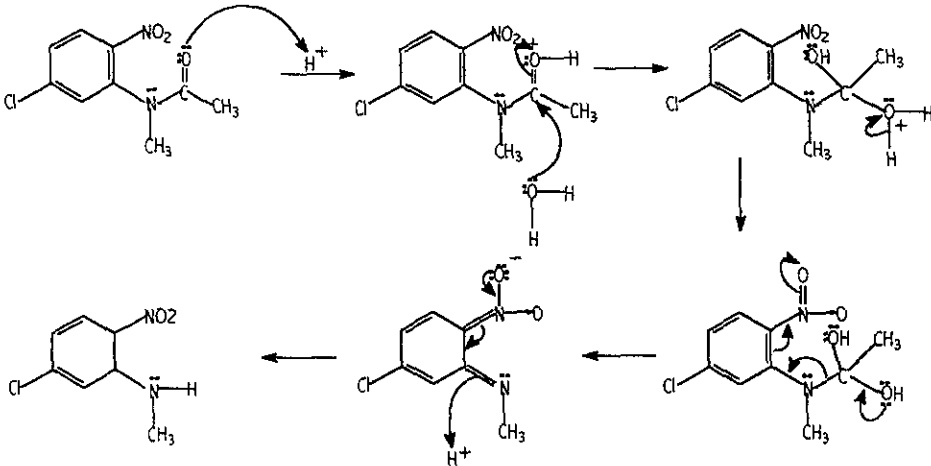
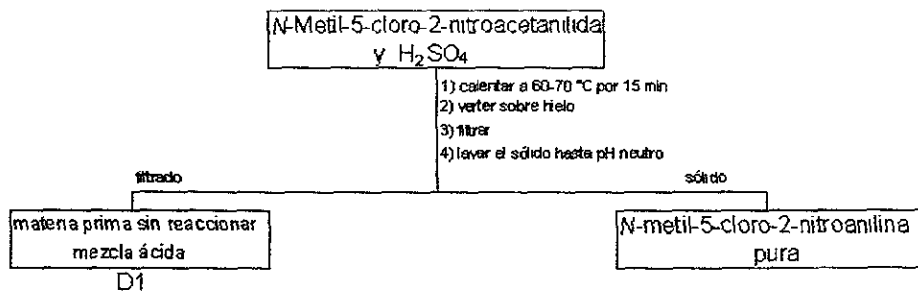


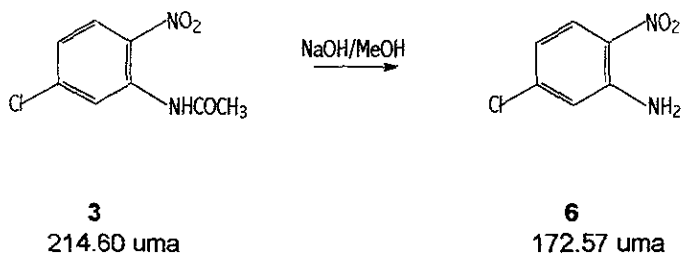
DIAGRAMA DE FLUJO



D1: Neutralizar y desechar por el drenaje con abundancia de agua



## 4.4.1.4 5-Cloro-2-nitroanilina (6).



En un matraz bola de 1 L (24/40), provisto de agitación magnética, se colocaron 5.0 g (0.2329 mol) de 5-cloro-2-nitroacetanilida y se agregaron 200 mL de metanol, se agitó hasta formar una suspensión homogénea y se adicionaron 10.0 g (0.25 mol) de hidróxido de sodio disueltos en 50 mL de agua. La mezcla se calentó espontáneamente y se formó una solución oscura. En seguida se formaron cristales de color amarillo y la mezcla se agitó por 20 minutos más a temperatura ambiente (25°C). Una vez comprobada la total conversión de la materia prima por ccf, la separación del producto se llevó a cabo por medio de filtración. recuperándose de las aguas madres con otra filtración.

Se obtuvieron 3.72 g (92.52 %) de un sólido cristalino amarillo, una sola mancha por ccf. Rf 0.47 (Sistema 1), pf 126-128 °C (Lit.<sup>20</sup> 127-128 °C).

MECANISMO DE REACCIÓN

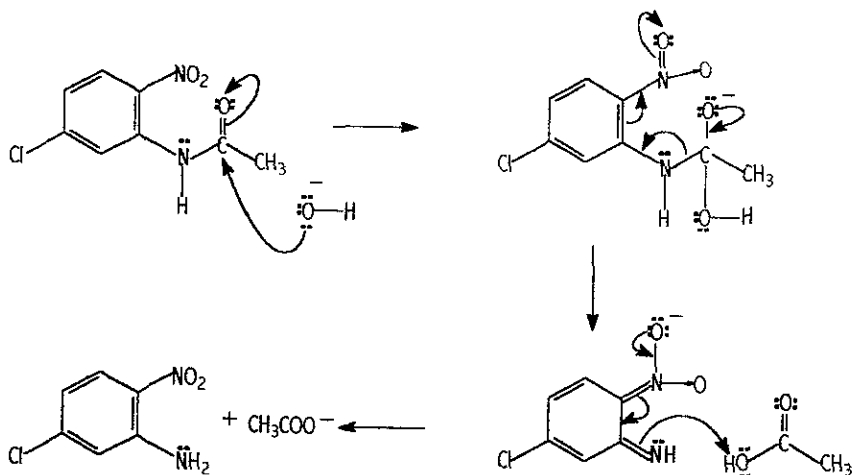
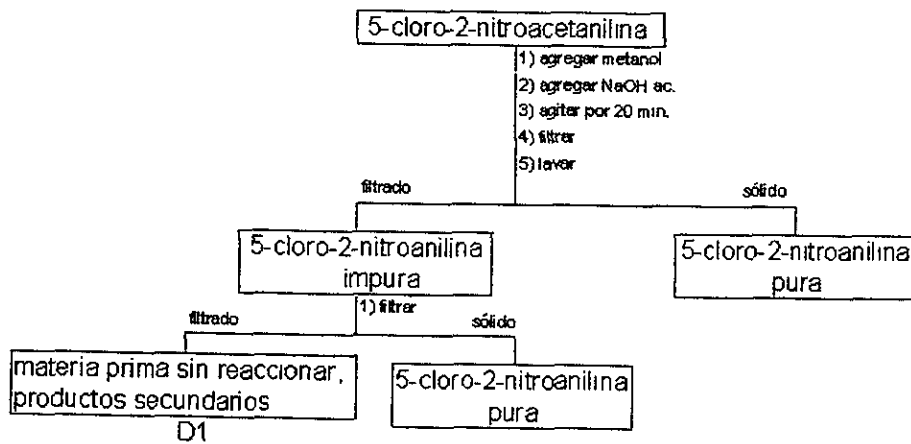


DIAGRAMA DE FLUJO



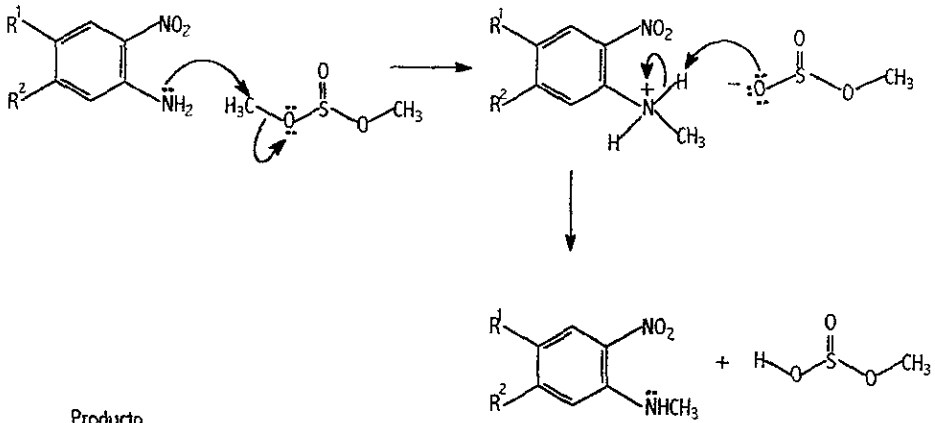
D1: Neutralizar y desechar por el drenaje con abundancia de agua.

Las reacciones llevadas a cabo por esta vía se muestran en el cuadro siguiente.

CUADRO DE REACCIONES

Vía N-metilación directa de 2-nitroanilinas			
MATERIA PRIMA	REACCIÓN	CONDICIONES	PRODUCTO OBTENIDO
5-Cloro-2-nitroanilina (6)	N-metilación	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , sin disolvente, T = 110 – 130 °C	N-Metil-5-cloro-2-nitroanilina (5)
		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , glima, T = 82 °C	N-Metil-5-cloro-2-nitroanilina (5)
4-cloro-2-nitroanilina (7)	N-metilación	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , glima, T = 82 °C	N-Metil-4-cloro-2-nitroanilina (8)
		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , glima/diglima, T = 82 – 150 °C	N-Metil-4-cloro-2-nitroanilina (8)
		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , diglima, T = 100 – 125 °C	N-Metil-4-cloro-2-nitroanilina (8)
4,5-dicloro-2-nitroanilina (9)	N-metilación	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , glima, T = 82 °C	N-Metil-4,5-dicloro-2-nitroanilina (10)
		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , glima/diglima, T = 82 – 150 °C	N-Metil-4,5-dicloro-2-nitroanilina (10)
		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , diglima, T = 100 – 125 °C	N-Metil-4,5-dicloro-2-nitroanilina (10)

MECANISMO GENERAL DE LA METILACIÓN DIRECTA DE 2-NITROANILINAS



Producto

$R^1 = H, R^2 = Cl$  (5)

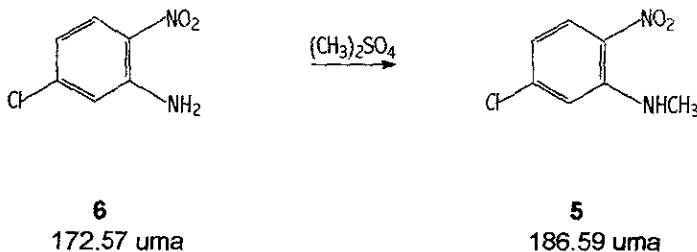
$R^1 = Cl, R^2 = H$  (8)

$R^1 = R^2 = Cl$  (10)

Los procedimientos de laboratorio estudiados se describen a continuación.

#### 4.4.2.1 *N*-Metil-5-cloro-2-nitroanilina (5)

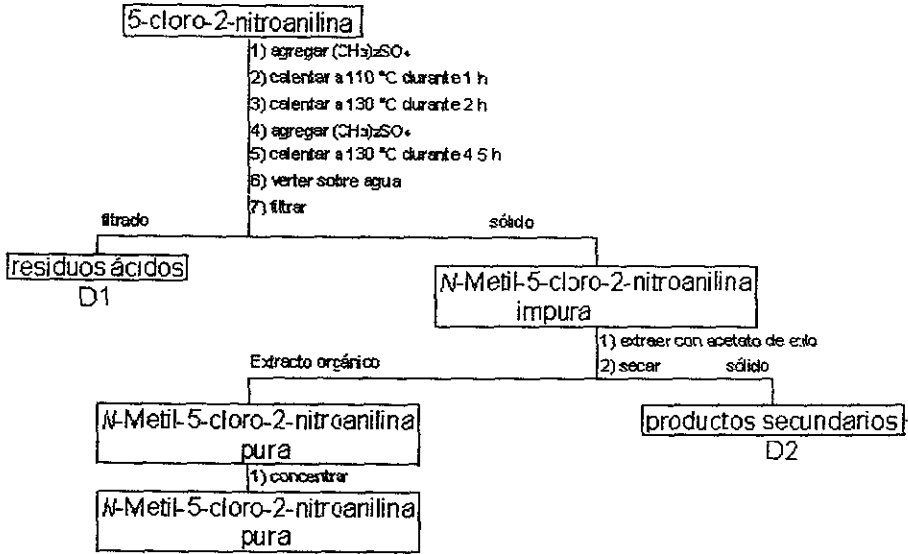
##### 4.4.2.1.1 Sin disolvente, sólo con sulfato de dimetilo.



En un matraz bola de tres bocas de 50 mL, provisto con termómetro, condensador a reflujo y tapón de hule en la tercera boca, se colocaron 4 g (0.0231 mol) de 5-cloro-2-nitroanilina y 1 mL (0.0105 mol) de sulfato de dimetilo, se procedió a calentar a 110-115°C con agitación magnética constante.

Al cabo de 1 h se aumentó la temperatura de calentamiento a 130°C, se calentó durante 2 horas más y se adicionaron 0.2 mL de sulfato de dimetilo. Se continuó el calentamiento a la misma temperatura durante cuatro y media horas más. Después, se formó una masa resinosa la cual se vertió sobre 300 mL de agua. El sólido obtenido se extrajo con acetato de etilo (3X100), el extracto se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 0.3 g (6.92%) de un producto puro. Rf 0.62 (Sistema1), pf 104-105 °C (Lit.<sup>21,22</sup> 106-107 °C).

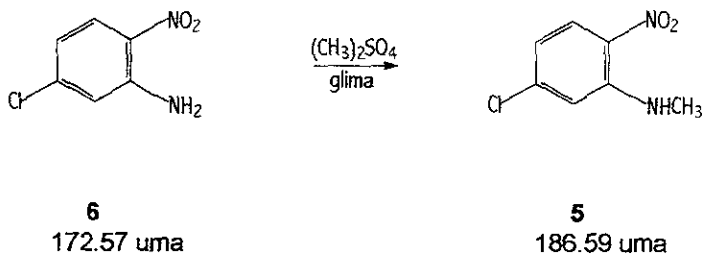
DIAGRAMA DE FLUJO



D1: Neutralizar y desechar por el drenaje con abundancia de agua

D2: Guardar en un contenedor y enviar a incineración

## 4.4.2.1.2 Con dimetoxietano (glima) como disolvente.

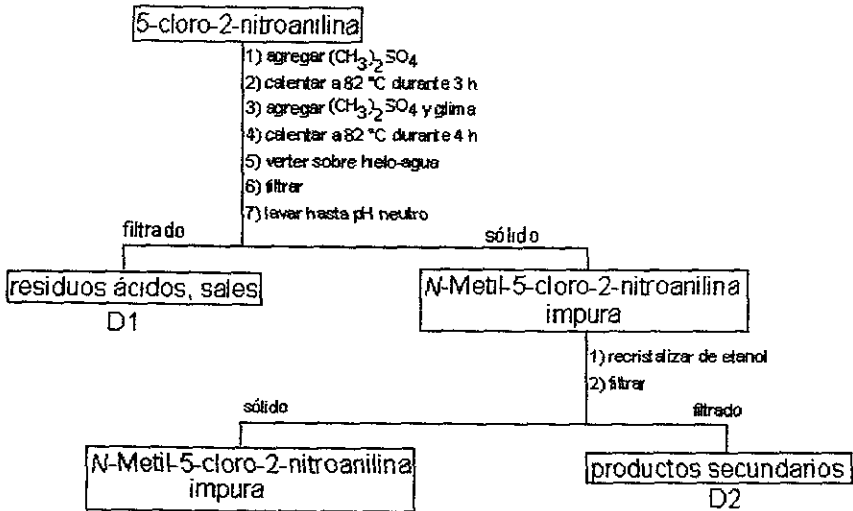


En un matraz bola de tres bocas de 50 mL, provisto con termómetro, condensador a reflujo y tapón de hule en la tercera boca, se colocaron 4 g (0.0231 mol) de 5-cloro-2-nitroanilina, 1.2 mL (0.0126 mol) de sulfato de dimetilo y 5 mL de glima (dimetoxietano) como disolvente. La mezcla de reacción se calentó durante tres horas a 82°C con agitación magnética constante.

Al cabo de este tiempo se adicionaron 0.12 mL de sulfato de dimetilo y 2 mL de glima. Se continuó el calentamiento a la misma temperatura durante cuatro horas más.

La mezcla de reacción se vertió sobre 200 g de hielo agua. La suspensión resultante se filtró por succión y el sólido se lavó con agua hasta pH neutro. Se obtuvieron 3.5 g de un producto crudo, el cual se recrystalizó de etanol para dar 3.0 g (69.26%) de un sólido de color amarillo rojizo. Rf 0.62 (Sistema 1), pf 104-105 °C (Lit.<sup>21,22</sup> 106-107 °C).

DIAGRAMA DE FLUJO



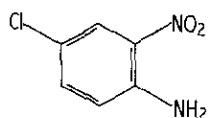
D1: Neutralizar y desechar por el drenaje con abundancia de agua

D2: Recuperar el disolvente y el sólido enviarlo a incineración.

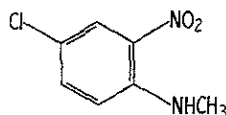


4.4.2.2 *N*-Metil-4-cloro-2-nitroanilina (8).

4.4.2.2.1 Con glima como disolvente.



**7**  
172.57 uma

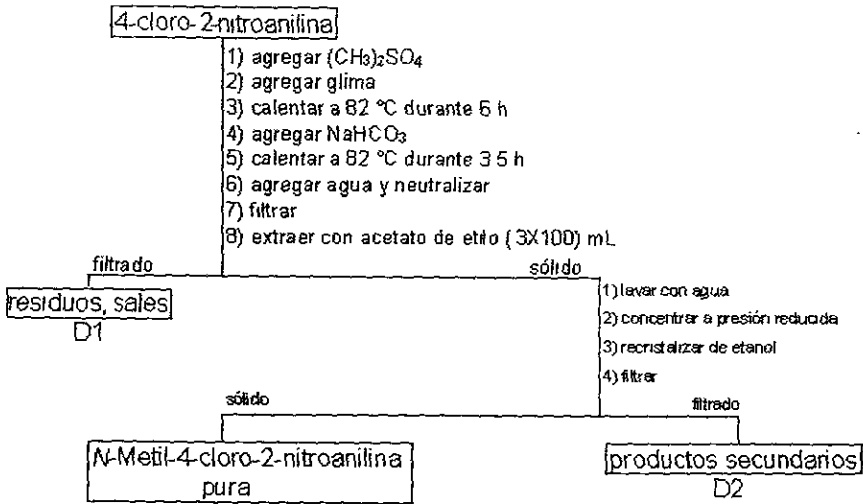


**8**  
186.59 uma

En un matraz bola de tres bocas de 50 mL, provisto con termómetro, condensador a reflujo y tapón de hule en la tercera boca, se colocaron 5.0 g (0.0289 mol) de 4-cloro-2-nitroanilina, 3.0 mL (0.0317 mol) de sulfato de dimetilo y 5 mL de glima como disolvente. La mezcla de reacción se calentó durante seis horas a 82°C con agitación magnética constante.

Al cabo de este tiempo se agregaron 2.42 g de bicarbonato de sodio. Se continuó el calentamiento a la misma temperatura durante tres y media horas más. A la mezcla de reacción se le agregaron 40 mL de agua y se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio al 25 %. La suspensión obtenida se extrajo con acetato de etilo (3X100 mL), el extracto obtenido se lavó con agua y concentró a presión reducida para dar 3.8 g de un producto impuro, el cual se recristalizó de etanol para dar 3.47g (64.01%) de un polvo color de naranja. Rf 0.54 (Sistema 1), pf 103-104 °C (Lit.<sup>21</sup> 109-110 °C).

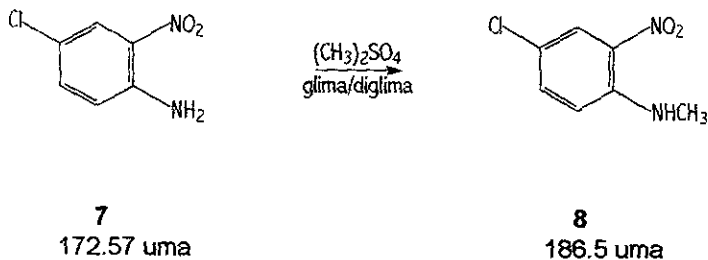
DIAGRAMA DE FLUJO



D1: Neutralizar y desechar por el drenaje con abundancia de agua

D2: Recuperar el disolvente y el sólido enviarlo a incineración.

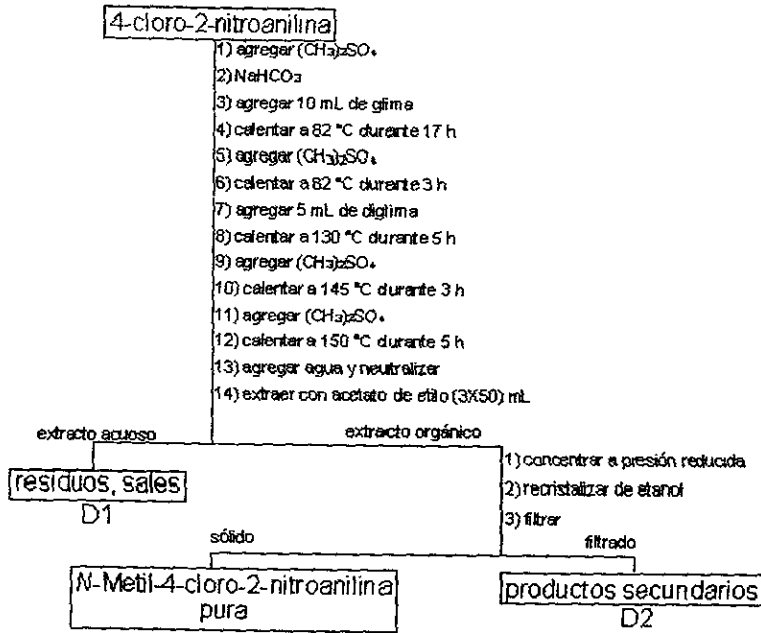
4.4.2.2.2 Con glima y diglima como disolventes.



En un matraz bola de tres bocas de 50 mL, provisto con termómetro, condensador a reflujo y tapón de hule en la tercera boca, se colocaron 5 g (0.0289 mol) de 4-cloro-2-nitroanilina, 3.0 mL (0.0317 mol) de sulfato de dimetilo, 2.42 g de bicarbonato de sodio y 10 mL de glima como disolvente. La mezcla de reacción se calentó durante 17 horas a 82°C con agitación magnética constante. Se adicionaron 0.5 mL de sulfato de dimetilo y se continuó con el calentamiento durante tres horas. Al cabo de este tiempo se agregaron 5 mL de diglima. Se procedió a calentar nuevamente a 130°C durante 5 horas. Se adicionaron 0.5 mL más de sulfato de dimetilo y se calentó a 145°C durante tres horas, al cabo de esto se adicionaron 0.5 mL de sulfato de dimetilo y se calentó finalmente a 150 °C durante cinco horas más.

A la mezcla de reacción se le agregaron 20 mL de agua y se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio al 25 %. La suspensión obtenida se extrajo con acetato de etilo (3X50mL), el extracto obtenido se concentró a presión reducida para dar 3.5 g de un producto crudo impuro, el cual se recristalizó de etanol para dar 1.77 g (32.52%) de un polvo de color naranja. Rf 0.55 (Sistema 1), pf 103-104 °C (Lit.<sup>21</sup> 109-110 °C).

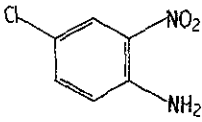
DIAGRAMA DE FLUJO



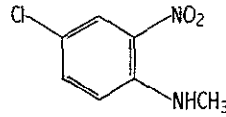
D1: Neutralizar y desechar por el drenaje con abundancia de agua

D2: Recuperar el disolvente y el sólido enviando a incineración.

4.4.2.2.3 Empleando diglima como disolvente.



**7**  
172.57 uma

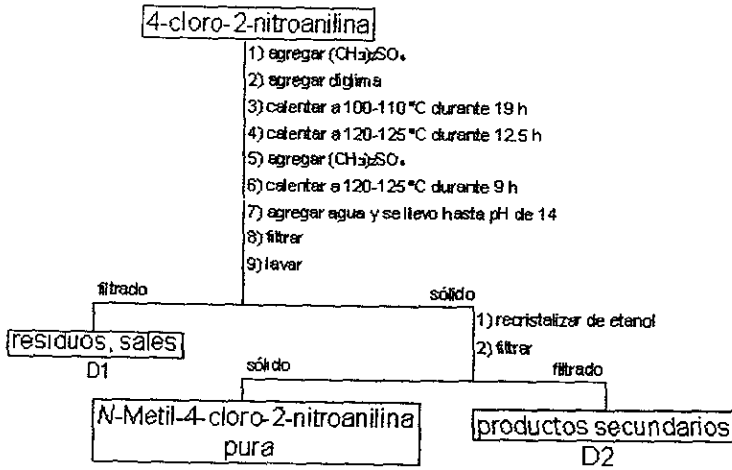


**8**  
186.59 uma

En un matraz bola de tres bocas de 50 mL, provisto con termómetro, condensador a reflujo y tapón de hule en la tercera boca, se colocaron 5 g (0.0289 mol) de 4-cloro-2-nitroanilina, 1.45 mL (0.0153 mol) de sulfato de dimetilo y 25 mL de diglima como disolvente. La mezcla de reacción se calentó durante 19 horas a 100-110°C con agitación magnética constante. Se aumentó la temperatura de calentamiento a 120-125°C y se calentó durante 12.5 horas. Se adicionaron 0.5 mL de sulfato de dimetilo y se continuó con el calentamiento durante nueve horas a 120-125 °C.

A la mezcla de reacción se le agregaron 100 mL de agua y una solución de hidróxido de sodio al 50 % hasta pH básico (14). La suspensión obtenida se filtró con succión y se obtuvo un sólido con ligero color café, el cual se lavó tres veces con 30 mL de agua cada vez. Se obtuvieron 3.0 g de un producto crudo, el cual se recristalizó de etanol-agua para dar 2.42 g (44.63%) de cristales de color naranja. Rf 0.54 (Sistema 1), pf 105-106 °C (Lit.<sup>21</sup> 109-110 °C).

DIAGRAMA DE FLUJO

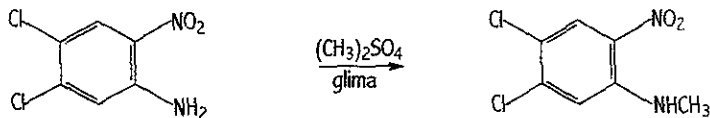


D1: Neutralizar y desechar por el drenaje con abundancia de agua

D2: Recuperar el disolvente y el sólido enviarlo a incineración.

4.4.2.3 *N*-Metil-4,5-dicloro-2-nitroanilina (10).

4.4.2.3.1 Con glima como disolvente.



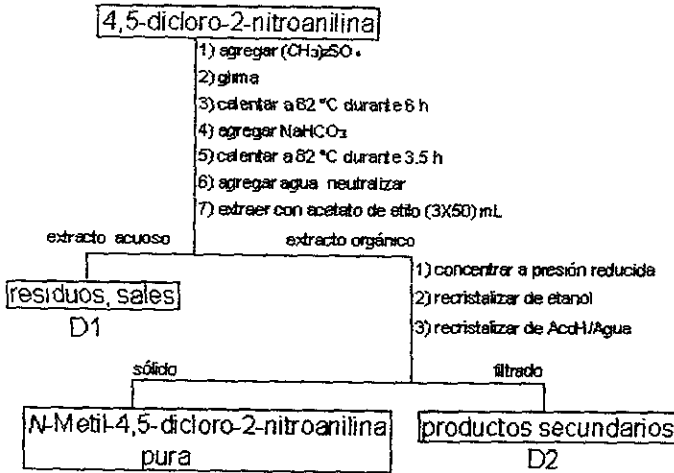
**9**  
206.01 uma

**10**  
220.04 uma

En un matraz bola de tres bocas de 50 mL, provisto con termómetro, condensador a reflujo y tapón de hule en la tercera boca, se colocaron 5 g (0.0242 mol) de 4,5-dicloro-2-nitroanilina y 2.5 mL (0.0263 mol) de sulfato de dimetilo y 5 mL de glima como disolvente. La mezcla de reacción se calentó durante seis horas a 82 °C con agitación magnética constante.

Al cabo de este tiempo se agregaron 2.01 g de bicarbonato de sodio y se continuó el calentamiento a la misma temperatura durante tres y media horas más. A la mezcla de reacción se le agregaron 40 mL de agua y se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio al 25 %. La suspensión obtenida se extrajo con acetato de etilo (3X100 mL) y el extracto obtenido se concentró a presión reducida para dar 3.0 g de un producto impuro, el cual se recristalizó de etanol para dar un producto todavía impuro. Se recristalizó nuevamente de una mezcla de ácido acético agua 50/50. Se obtuvieron 2.28 g (42.62%) de un polvo color naranja. Rf 0.58 (Sistema 1), pf 144-145 °C (Lit.<sup>23</sup> 148 °C).

DIAGRAMA DE FLUJO

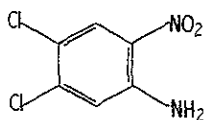


D1: Neutralizar y desechar por el drenaje con abundancia de agua

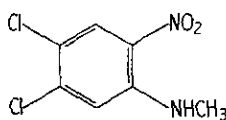
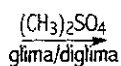
D2: Recuperar el disolvente y el sólido enviarlo a incineración.



4.4.2.3.2 Con glima y diglima como disolventes.



**9**  
206.01 uma

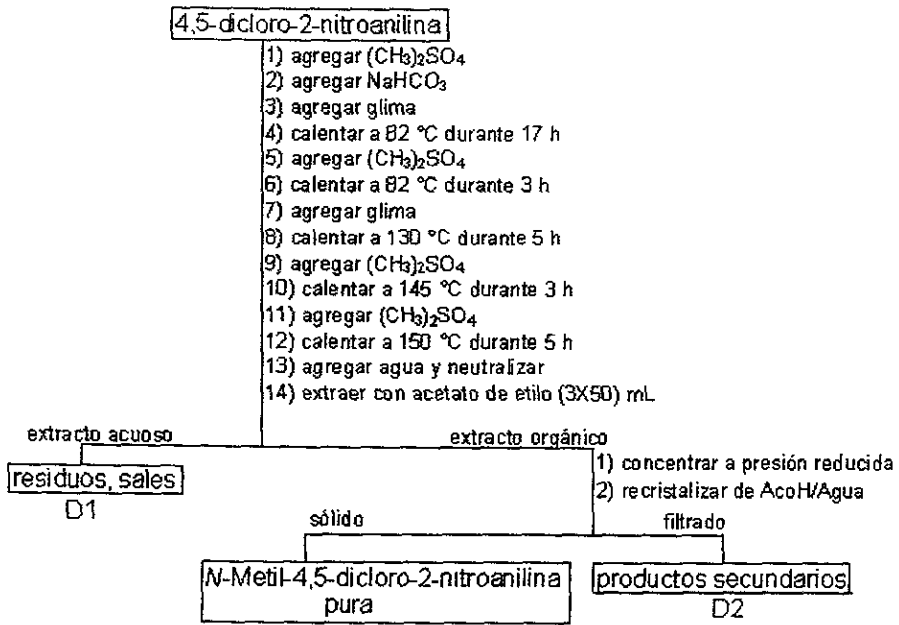


**10**  
220.04 uma

En un matraz boia de tres bocas de 50 mL, provisto con termómetro, condensador a reflujo y tapón de hule en la tercera boca, se colocaron 5 g (0.0242 mol) de 4,5-dicloro-2-nitroanilina, 2.5 mL (0.0264 mol) de sulfato de dimetilo, 2.016 g de bicarbonato de sodio y 5 mL de glima como disolvente. La mezcla de reacción se calentó durante 17 horas a 82 °C con agitación magnética constante. Se adicionaron 0.5 mL de sulfato de dimetilo y se continuó con el calentamiento durante tres horas, al cabo de este tiempo se agregaron 5 mL de diglima. Se procedió a calentar nuevamente a 130°C durante 5 h. Se adicionaron 0.5 mL más de sulfato de dimetilo y se calentó a 145°C durante tres horas, después se adicionaron 0.5 mL de sulfato de dimetilo y se calentó finalmente a 150 °C durante cinco horas más.

A la mezcla de reacción se le agregaron 20 mL de agua y se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio al 25 %. La suspensión obtenida se extrajo con acetato de etilo (3X50 mL), el extracto obtenido se concentró a presión reducida para dar 4.0 g de un producto crudo impuro el cual se recrystalizó de ácido acético- agua para dar 2.91 g (54.40%) de un polvo de color naranja. Rf 0.55 (Sistema 1), pf 144-145 °C (Lit.<sup>23</sup> 148 °C).

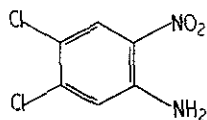
DIAGRAMA DE FLUJO



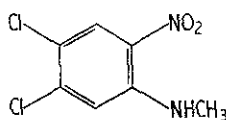
D1: Neutralizar y desechar por el drenaje con abundancia de agua

D2: Recuperar el disolvente y el sólido enviarlo a incineración.

4.4.2.3.3 Con diglima como disolvente.



**9**  
206.01 uma

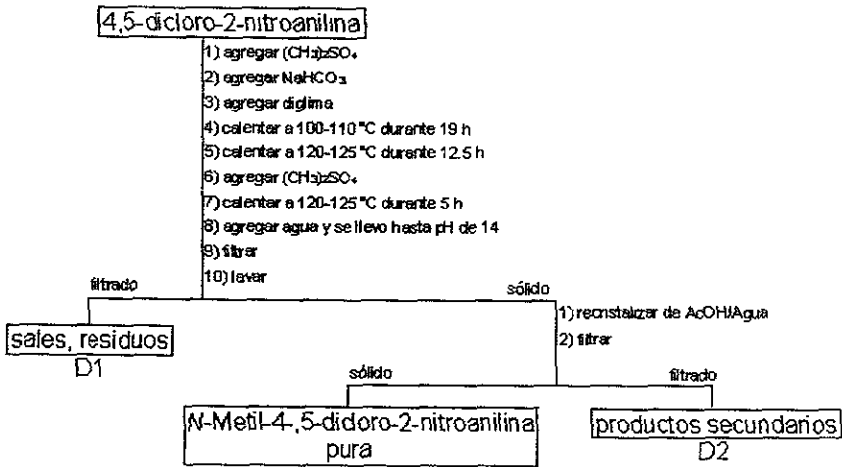


**10**  
220.04 uma

En un matraz bola de tres bocas de 50 mL, provisto con termómetro, condensador a reflujo y tapón de hule en la tercera boca, se colocaron 4 g (0.0193 mol) de 4,5-dicloro-2-nitroanilina, 0.95 mL (0.0100 mol) de sulfato de dimetilo y 20 mL de diglima como disolvente. La mezcla de reacción se calentó durante 19 horas a 100-110°C con agitación magnética constante, se aumentó la temperatura de calentamiento a 120-125°C por 12.5 horas. Se adicionaron 0.5 mL de sulfato de dimetilo y se continuó con el calentamiento durante nueve horas a 120-125°C.

A la mezcla de reacción se le agregaron 100 mL de agua y una solución de hidróxido de sodio al 50 % hasta pH básico (14). La suspensión obtenida se filtró con succión y se obtuvo un sólido con ligero color café, el cual se lavó tres veces con 30 mL de agua cada vez. El producto crudo se recristalizó de ácido acético-agua para dar 1.0 g (23.36%) de cristales de color naranja. Rf 0.58 (Sistema 1), pf 144-145 °C (Lit.<sup>23</sup> 148.0 °C)

DIAGRAMA DE FLUJO



D1: Neutralizar y desechar por el drenaje con abundancia de agua

D2: Recuperar el disolvente y el sólido enviarlo a incineración.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSION

Los datos espectroscópicos y espectrométricos obtenidos se muestran en la Tabla 1. Los resultados de rendimientos y constantes físicas se recopilan en la Tabla 2.

Tabla 1. Datos espectroscópicos y espectrométricos de los compuestos obtenidos

Comp.	Datos espectroscópicos y espectrométricos obtenidos
3	RMN <sup>1</sup> H(TMS, espectro 1) δ(ppm): 2.3(s, 3H, CH <sub>3</sub> CO), 7.14(dd, J <sub>1</sub> =7.14, J <sub>2</sub> =2.10, 1H, H-C4), 8.18(d, J=9.0, 1H, H-C3), 8.89(sd, J=2.4, 1H, H-C6), 10.42(sa, 1H, NH, intercambia con D <sub>2</sub> O). IR(KBr, espectro 2) cm <sup>-1</sup> : 3330, 3141, 3088, 1914, 1782, 1695, 1578, 1375, 1331, 868, 822. EM(IE, espectro 3) m/z: 214.0 M <sup>+</sup> (40%), M <sup>+</sup> -42(100%), M <sup>+</sup> +2(11%).
4	RMN <sup>1</sup> H(TMS, espectro 4) δ(ppm): 1.82(s, 3H, CH <sub>3</sub> CO), 2.20(s, 3H, CH <sub>3</sub> CO), 3.20(s, 3H, CH <sub>3</sub> N), 3.40(s, 3H, CH <sub>3</sub> N), 7.33(sd, J=1.80, 1H, H-C6), 7.42(sd, J=2.40, 1H, H-C6), 7.45(dd, J <sub>1</sub> =8.25, J <sub>2</sub> =2.10, 1H, H-C4), 7.55(dd, J <sub>1</sub> =8.70, J <sub>2</sub> =2.00, 1H, H-C4), 7.95(d, J=8.70, 1H, H-C3), 8.01(d, J=8.70, 1H, H-C3). IR(KBr, espectro 5) cm <sup>-1</sup> : 3098, 2932, 1780, 1661, 1571, 1349, 1375. EM(IE, espectro 6) m/z: M <sup>+</sup> -46(100%), M <sup>+</sup> -42(50%), M <sup>+</sup> -40(18%).
5	RMN <sup>1</sup> H(TMS, espectro 7) δ(ppm): 3.10(d, J=4.78, 3H, CH <sub>3</sub> N), 6.61(dd, J <sub>1</sub> =10.33, J <sub>2</sub> =2.09, 1H, H-C4), 6.85(sd, J=1.79, 1H, H-C6), 8.07(sa, 1H, NH, intercambia con D <sub>2</sub> O), 8.10(d, J=9.27, 1H, H-C3). IR(KBr, espectro 8) cm <sup>-1</sup> : 3381, 3102, 2920, 1565, 1339, 902, 834. EM(IE, espectro 9) m/z: 186.0 M <sup>+</sup> (60%), M <sup>+</sup> -81(100%), M <sup>+</sup> +2(21%).
6	RMN <sup>1</sup> H(TMS, espectro 10) δ(ppm): 6.54(dd, J <sub>1</sub> =9.15, J <sub>2</sub> =2.10, 1H, H-C4), 7.04(d, J=2.10, 1H, H-C6), 7.98(d, J=9.6, 1H, H-C3), 7.28(sa, 2H, H <sub>2</sub> N, intercambia con D <sub>2</sub> O). IR(KBr, espectro 11) cm <sup>-1</sup> : 3493, 3381, 1882, 1557, 1369. EM(IE, espectro 12) m/z: 172.0 M <sup>+</sup> (100%), M <sup>+</sup> -30(68%), M <sup>+</sup> +2(30%).
8	RMN <sup>1</sup> H(TMS, espectro 13) δ(ppm): 3.01(s, 3H, CH <sub>3</sub> N), 6.80(d, J=8.90, 1H, H-C6), 7.41(dd, J <sub>1</sub> =9.26, J <sub>2</sub> =2.39, 1H, H-C5), 8.00(sa, 1H, NH, intercambia con D <sub>2</sub> O), 8.17(d, J=2.34, 1H, H-C3). IR(KBr, espectro 14) cm <sup>-1</sup> : 3378, 3093, 2914, 1553, 887, 804. EM(IE, espectro 15) m/z: 186.0 M <sup>+</sup> (75%), M <sup>+</sup> -81(100%), M <sup>+</sup> +2(24%).
10	RMN <sup>1</sup> H(TMS, espectro 16) δ(ppm): 3.02(d, J=5.10, 3H, CH <sub>3</sub> N), 6.95(s, 1H, H-C6), 7.97(sa, 1H, H-N, intercambia con D <sub>2</sub> O), 8.25(s, 1H, H-C5). IR(KBr, espectro 17) cm <sup>-1</sup> : 3389, 3107, 3075, 2910, 1802, 1560, 1337. EM(IE, espectro 18) m/z: 220.0 M <sup>+</sup> (75%), M <sup>+</sup> -81(100%), M <sup>+</sup> +2(43%).

Comp	Disolvente	Fórmula molecular	Peso Mol.	Rend. (%) crudo	Rend. (%) Crist..	Rf Sistema 1	pf °C Enc.	Pf °C Rep	Ref.
3 *		$C_8H_7ClN_2O_3$	214.60	—	58.01	0.56	116-117	117-118	20
4 *		$C_9H_9ClN_2O_3$	228.63	—	51.19	0.24	88-89	86-87	13
5 *		$C_7H_7ClN_2O_2$	186.59	85.77	—	0.62	104-105	106-107	21,22
5	Ninguno	$C_7H_7ClN_2O_2$	186.59	6.92	—	0.62	104-105	106-107	21,22
5	Glima	$C_7H_7ClN_2O_2$	186.59	80.95	69.26	0.62	104-105	106-107	21,22
6		$C_6H_5ClN_2O_2$	172.47	92.52	—	0.47	126-128	127-128	20
8	Glima	$C_7H_7ClN_2O_2$	186.59	70.29	64.01	0.54	103-104	109-110	21
8	Glima/ diglima	$C_7H_7ClN_2O_2$	186.59	64.70	32.52	0.54	103-104	109-110	21
8	Diglima	$C_7H_7ClN_2O_2$	186.59	55.36	46.63	0.54	105-106	109-110	21
10	Glima	$C_7H_7Cl_2N_2O_2$	220.04	56.17	42.62	0.58	144-145	148	23
10	Glima/ diglima	$C_7H_7Cl_2N_2O_2$	220.04	75.16	54.40	0.58	144-145	148	23
10	Diglima	$C_7H_7Cl_2N_2O_2$	220.04	—	23.36	0.58	144-145	148	23

\* Via N-metilación de la 2-nitroacetanilida.

TABLA 2. CONSTANTES FISICAS Y RENDIMIENTOS DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS.

## DISCUSION

Se estudiaron dos maneras de obtener *N*-metil-2-nitroanilinas. La primera de ellas fue a través de un procedimiento de varios pasos. Se inició con la nitración de la 3-cloroacetanilida (**1**) para dar una mezcla de productos nitrados (dos isómeros) con altos rendimientos. La separación de los isómeros se logró fácilmente por recristalización de etanol-agua del crudo de reacción. De las aguas madres se pudo recuperar más del compuesto deseado, la 5-cloro-2-nitroacetanilida (**3**) por extracción con benceno, el extracto se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se recristalizó de etanol. El rendimiento de **3** purificado fue del 57.95%. Este compuesto se identificó por su punto de fusión de 116-117 °C, el cual fue coincidente con el reportado.<sup>20</sup> La estructura del compuesto **3** también se corroboró por sus datos espectroscópicos y espectrométricos. El espectro de RMN <sup>1</sup>H (No. 1) mostró un patrón de sustitución ABX para un benceno trisustituido; esto es, a 7.14 ppm una señal doble dobleteada, 1H en C4; a 8.18 ppm un doblete, 1H en C3; y a 8.89 ppm un singlete dobleteado del H en C6. El espectro de IR (No. 2) mostró las bandas características del carbono aromático en 3141 cm<sup>-1</sup>, para el carbono del metilo en 1341 cm<sup>-1</sup>, la banda en 3330 cm<sup>-1</sup> indica la presencia de una amina sustituida, la presencia del carbonilo la corroboramos con la banda de 1695 cm<sup>-1</sup>. Las bandas de la región de 1600-1200 cm<sup>-1</sup> nos muestran que se trata de una trisustitución 1,2,4. Las bandas del grupo nitro se observan en 1578 y 1331 cm<sup>-1</sup>. El espectro de masas (No. 3) mostró un M<sup>+</sup> de 214 (40%) que corresponde al peso molecular de **3**, el pico base de 171 (M<sup>+</sup>-42)

corresponde a la pérdida del fragmento ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), la presencia del cloro se manifiesta por la detección del isótopo del cloro en la relación carga/masa en 215. El siguiente paso de la secuencia sintética fue la *N*-metilación de **3**. En este caso se aprovechó la presencia del grupo nitro en la posición 2 para incrementar la acidez del NH y así poder generar el anión  $\text{Ar-N}^-\text{COCH}_3$ , el cual se metiló sin necesidad de catalizador de transferencia de fases, usando glicina como disolvente. Así se obtuvo la *N*-metil-5-cloro-2-nitroacetanilida (**4**), que se identificó por su *pf* conocido de 88-89 °C, el cual concuerda con el reportado.<sup>13</sup> Adicionalmente, la estructura de **4** se confirmó por sus datos espectroscópicos y espectrométricos. En especial, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (No. 4) muestra las señales de los protones duplicadas, indicando la presencia de los isómeros geométricos anclados por la presencia del grupo nitro en la posición 2. El grupo  $\text{CH}_3$  aparece como un singulete a 1.82 y 2.20 ppm, mientras que la señal del  $\text{NCH}_3$  también se observa como una señal simple a 3.20 y 3.40 ppm; además, el patrón de sustitución ABX del benceno trisustituido aparece duplicado y ya no se observa la señal del  $\text{Ar-NHCOCH}_3$ .

La hidrólisis de **4** se llevó a cabo por calentamiento en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en caliente, el producto, la *N*-metil-5-cloro-2-nitroanilina (**5**) se obtuvo con un 85.77% de rendimiento. Este compuesto mostró un *pf* de 104-105 °C, semejante al reportado.<sup>21,22</sup> El espectro de RMN $^1\text{H}$  (No.7) sigue mostrando el sistema ABX de benceno trisustituido y ya no se observa la señal del  $\text{COCH}_3$ , en cambio sí se muestra la nueva del NH.



El rendimiento global de obtención de **5** fue de 24.44% El compuesto **2** también se sometió a una reacción de hidrólisis, en este caso en medio básico y se obtuvo la 5-cloro-2-nitroanilina (**6**) con un 92.57 % de rendimiento. Su punto de fusión de 126-128 °C fue semejante al reportado.<sup>20</sup> El

Espectro de RMN<sup>1</sup>H (No 10) muestra el patrón de sustitución ABX de benceno trisustituido y ya no se observa la señal del COCH<sub>3</sub>.

La parte siguiente de las reacciones consistió en llevar a cabo una metilación directa de 2-nitroanilinas con sulfato de dimetilo, con un disolvente, una mezcla de disolventes o sin ellos.

Primeramente se estudió la metilación directa de **5** con sulfato de dimetilo en caliente hasta 130 °C. Aunque se empleó un exceso de sulfato y tiempos prolongados de reacción, el rendimiento fue de 6.92% porque el producto se quemó. Cuando la reacción se hizo con glima como disolvente a 82 °C, el rendimiento fue de 69.26%. En esta ocasión no se quemó el producto como en el caso anterior.

Con este antecedente y contando con la 4-cloro-2-nitroanilina comercial (**7**), se precedió a metilar ésta con sulfato de dimetilo en glima a 82 °C, durante 9.5 h. El rendimiento obtenido fue de 64.01%, semejante al de la reacción anterior. Cuando las condiciones de reacción fueron mas drásticas, mayor temperatura, los rendimientos bajaron significativamente.

El producto de esta metilación fue la *N*-metil-4-cloro-2-nitroanilina (**8**), la cual se identificó por su *pf* de 103-104 °C, semejante al reportado.<sup>21</sup> Adicionalmente, el espectro de RMN <sup>1</sup>H (No. 13) muestra el patrón de sustitución ABX y la presencia

de un singulete a 3.01 ppm  $\text{NCH}_3$ . El espectro de IR (No. 14) muestra la banda de  $3378 \text{ cm}^{-1}$  de amina disustituída y el espectro de masas (No. 15) un  $\text{M}^+$  de 186 correspondiente al PM esperado para **8**.

Por último, se estudió la metilación directa de la 4,5-dicloro-2-nitroanilina (**9**) con glima a  $82 \text{ }^\circ\text{C}$  y se obtuvo la *N*-metil-4,5-dicloro-2-nitroanilina (**10**) pero con 42.62% de rendimiento. Considerando que en **9** hay ahora un átomo de cloro extra, el carácter nucleofílico del nitrógeno disminuye y por ende se requiere mayor temperatura para poderlo metilar. Al realizar la reacción de metilación con una mezcla de glima-diglima en caliente, hasta  $150 \text{ }^\circ\text{C}$ , el rendimiento subió a 54.40% y cuando el calentamiento bajo a  $125 \text{ }^\circ\text{C}$ , el rendimiento bajo a 23.31%.

Aunque esta última reacción es la de menor rendimiento y debería ser de rendimiento intermedio, es probable que el método de purificación no haya sido el más conveniente, ya que la mezcla de ácido acético-agua es muy polar y se lleva gran parte de **10** en las aguas madres. El compuesto **10** se identificó por su pf de  $144\text{-}145 \text{ }^\circ\text{C}$ , semejante al reportado.<sup>16</sup> Adicionalmente, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (No. 16) muestra un singulete a 3.02 ppm del  $\text{CH}_3$  introducido, aparte del sistema ABX. El espectro de IR (No. 17) muestra la banda de  $3348 \text{ cm}^{-1}$  de amina disustituída y el de masas (No. 18) muestra el pico  $\text{M}^+$  de 220 que concuerda con el PM esperado para este compuesto.

## CONCLUSIONES

Se puede obtener la *N*-metil-5-cloro-2-nitroanilina (**5**) por un proceso de varios pasos, a partir de 3-cloroacetanilida vía nitración, *N*-metilación e hidrólisis. El rendimiento global es bajo debido a que en la nitración se obtiene un par de isómeros y la separación de éstos da bajos rendimientos de compuesto deseado **3**; además, la purificación del intermediario siguiente **4** también da bajos rendimientos, sólo la hidrólisis para obtener **5** da buenos rendimientos.

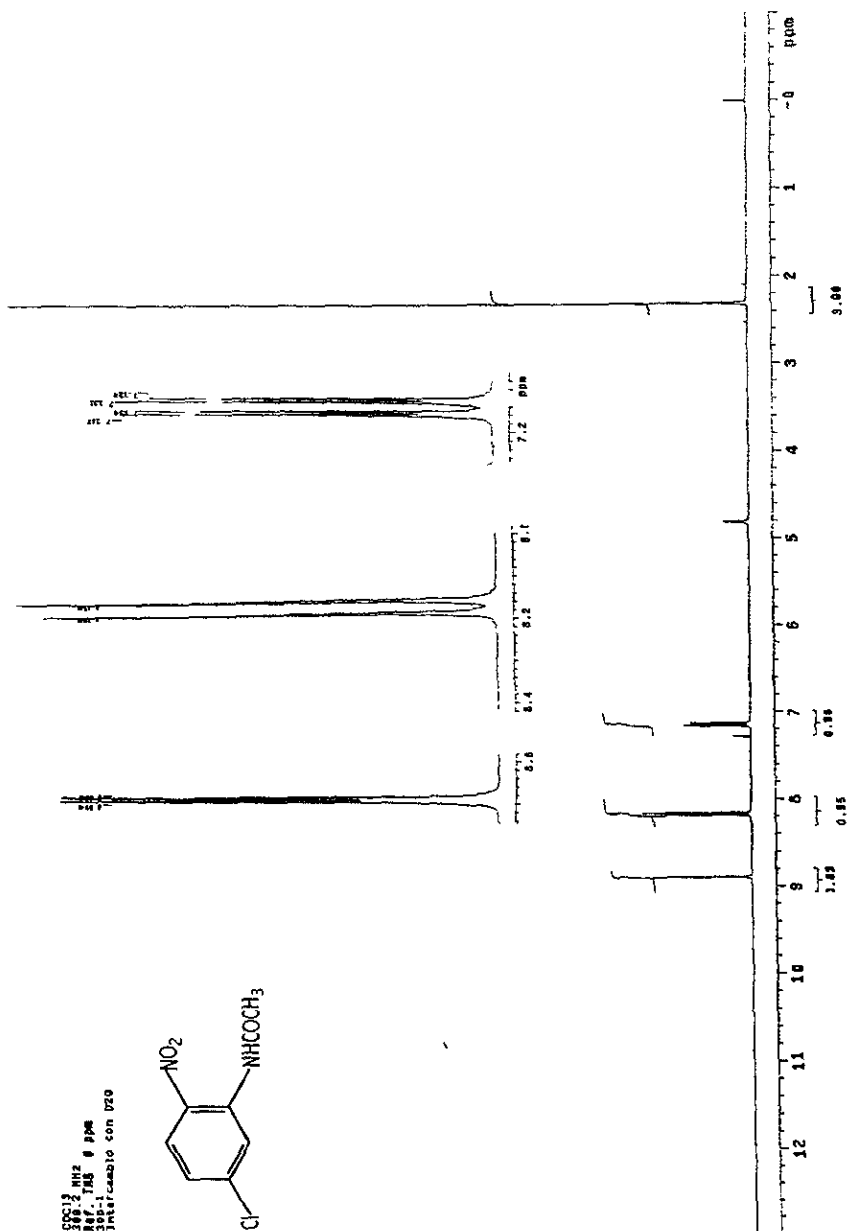
El otro proceso estudiado para obtener *N*-metil-2-nitroanilinas, el de la metilación directa, da los productos esperados en mayor rendimiento. Sin embargo, el control de la temperatura y los tiempos prolongados de reacción son de importancia. En caso de **7**, que es monoclorada, la temperatura de 82 °C es adecuada; no así para *N*-metilar **9** que es diclorada, en esta reacción la temperatura se va hasta 150 °C.

Se desarrollo en esta tesis un método alternativo para la síntesis de *N*-metil-2-nitroanilinas.

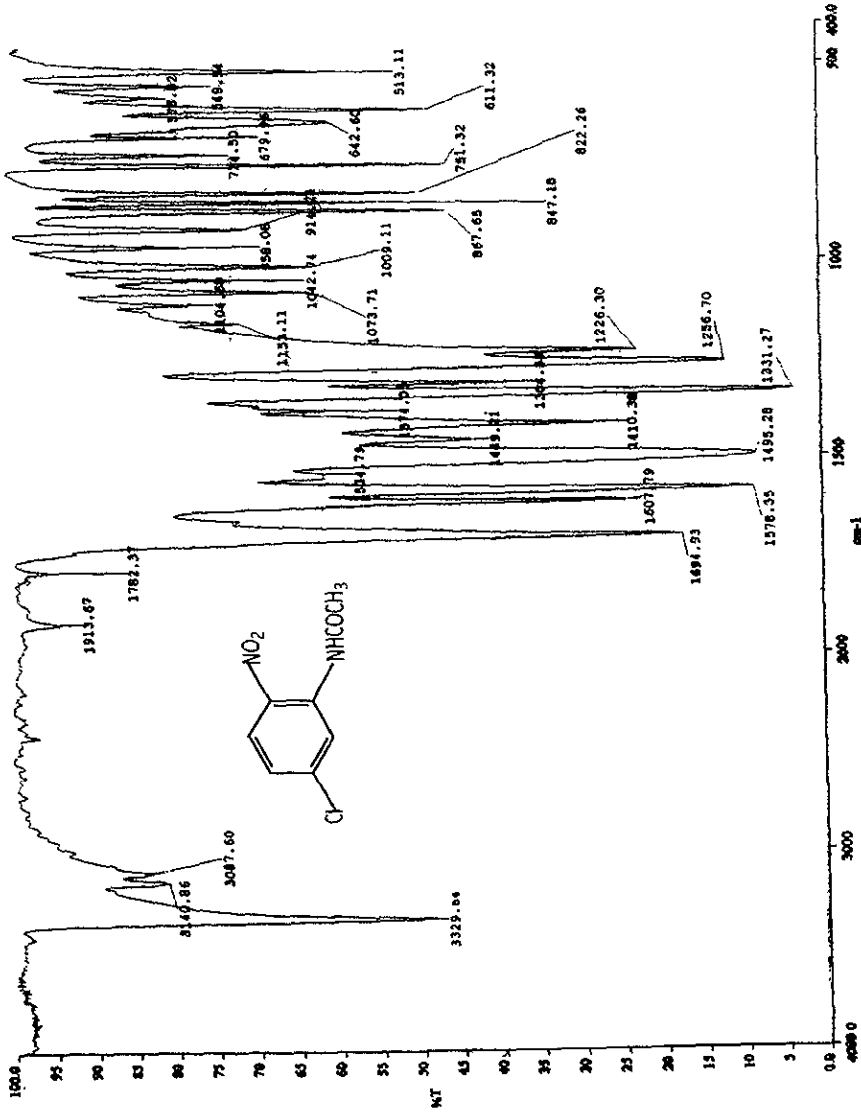
El método desarrollado de metilación directa es mejor, puesto que se obtienen mejores rendimientos que por el método de varios pasos, aunque todavía podrían ser mejores.

Los compuestos preparados se pudieron identificar por sus datos espectroscópicos y espectrométricos.

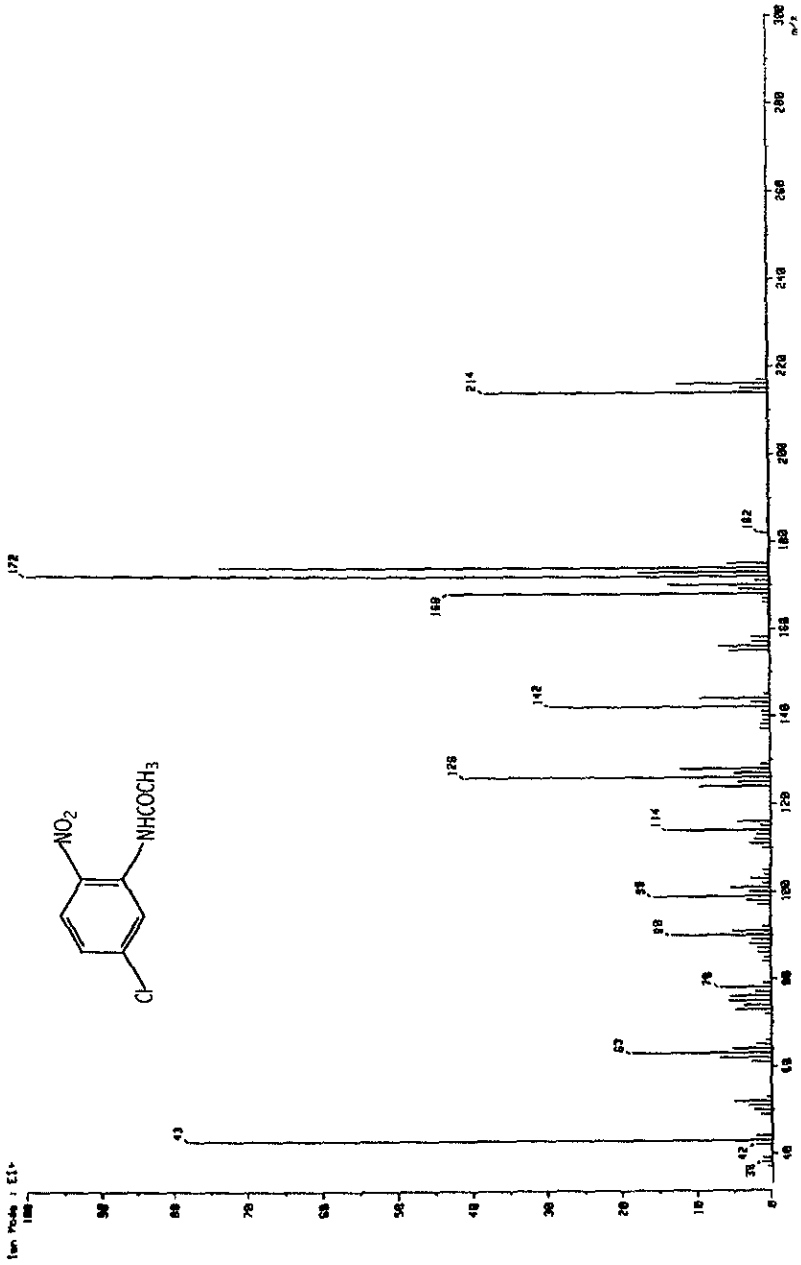
Se adquirió experiencia en la síntesis de compuestos orgánicos de interés farmacéutico al integrar los conocimientos adquiridos en la licenciatura.



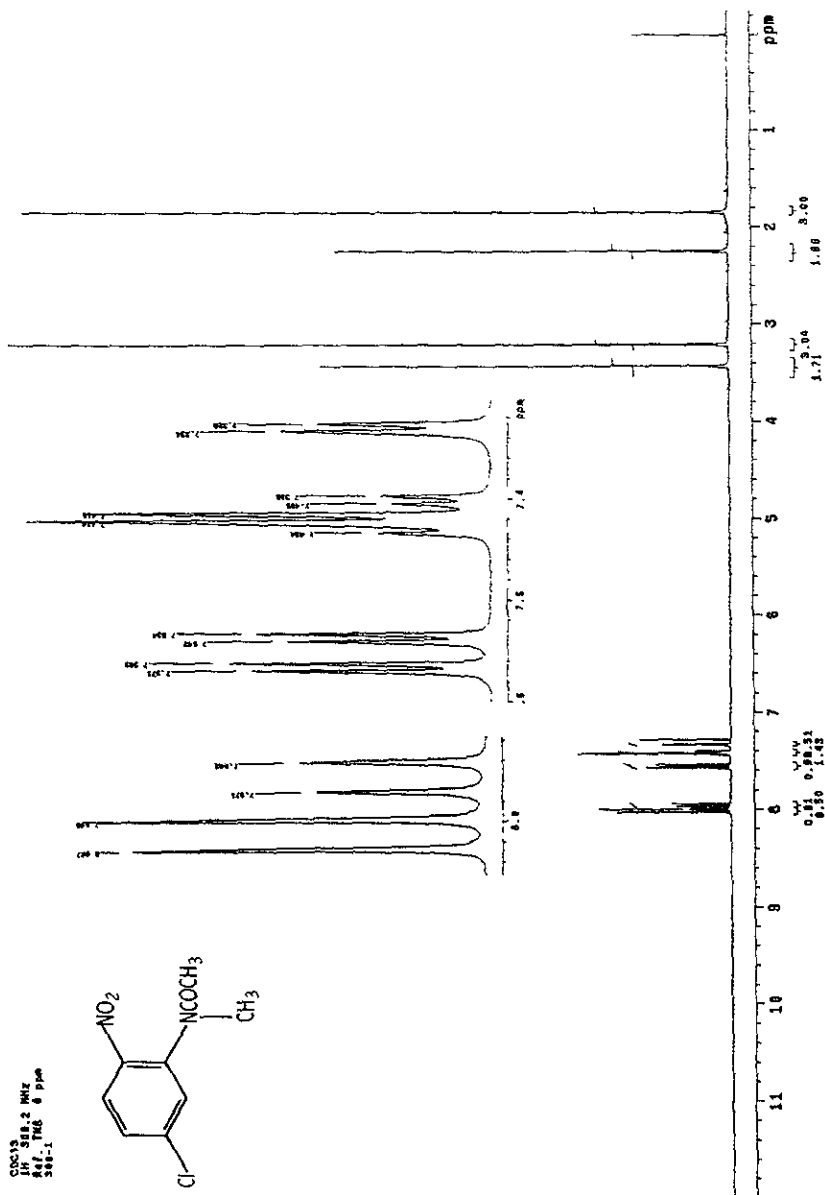
ESPECTRO No. 1. ESPECTRO DE <sup>1</sup>H RMN DE 5-CLORO-2-NITROACETANILIDA (3).



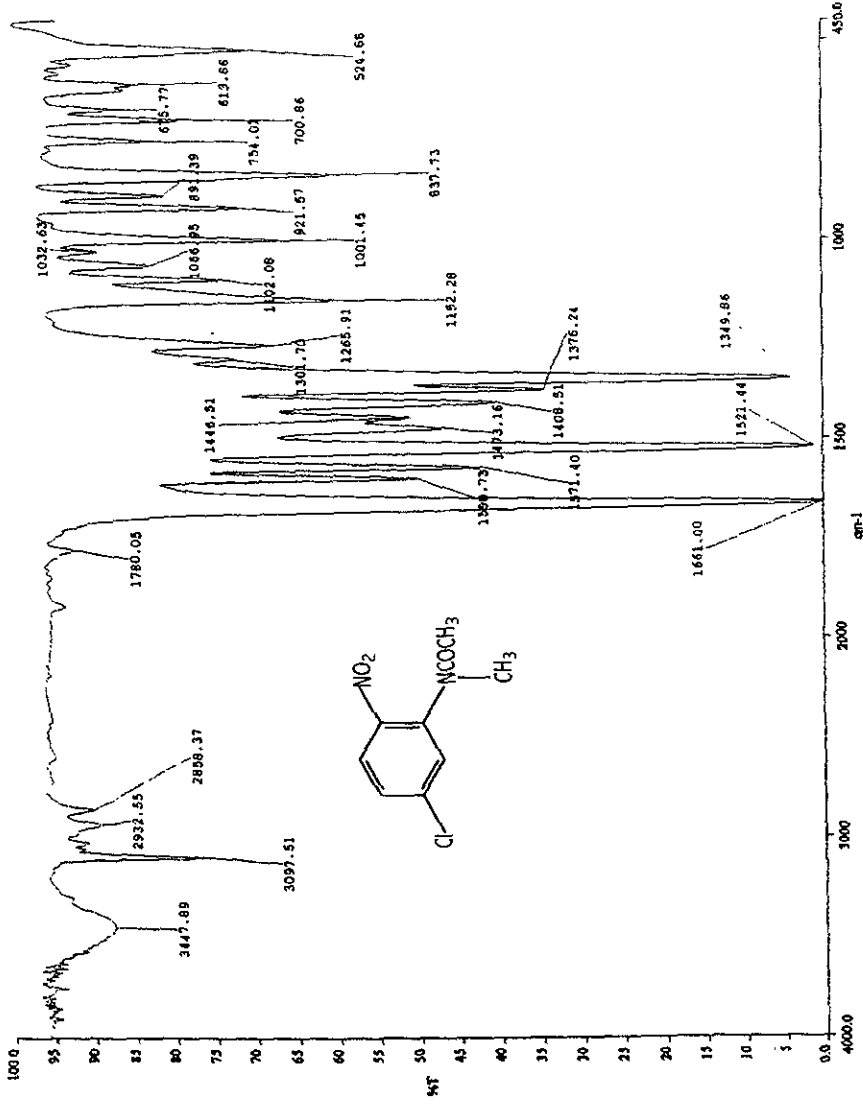
ESPECTRO No. 2. ESPECTRO DE IR DE 5-CLORO-2-NITROACETANILIDA (3)



ESPECTRO No. 3. ESPECTRO DE MASAS DE 5-CLORO-2-NITROACETANILIDA (3).

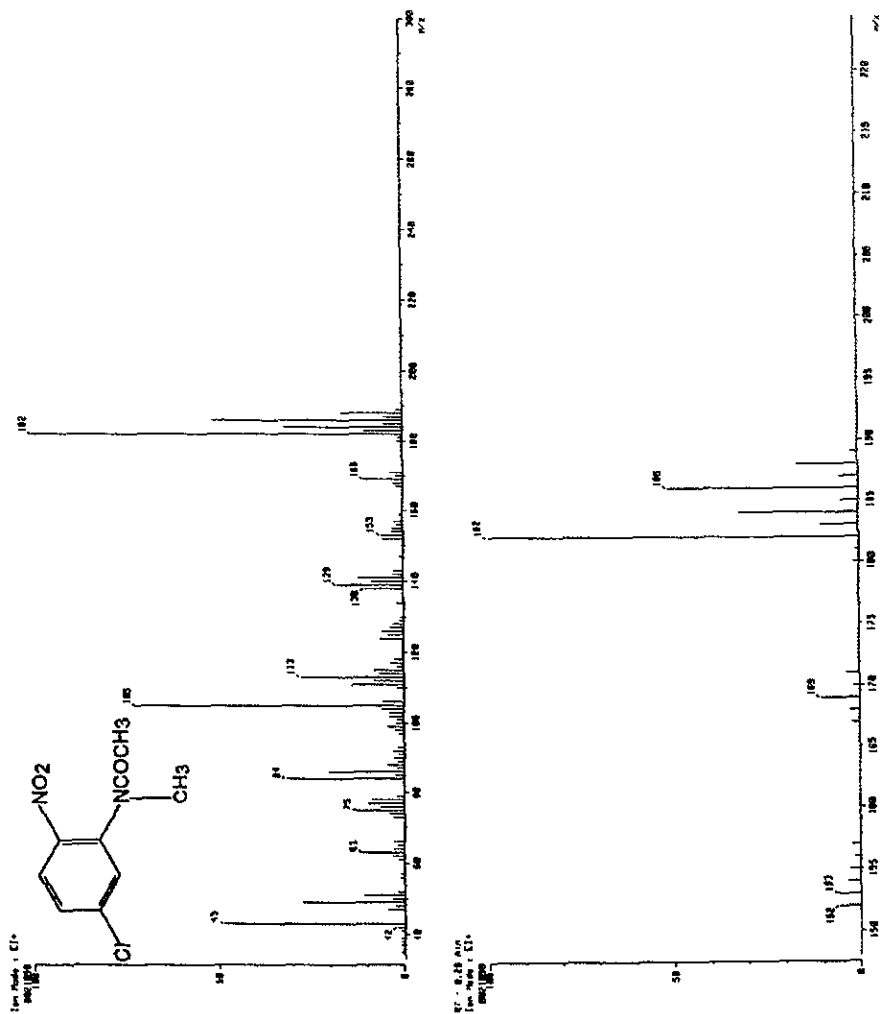


ESPECTRO No. 4. ESPECTRO DE <sup>1</sup>H RMN DE N-METIL-5-CLORO-2-NITROACETANILIDA (4)

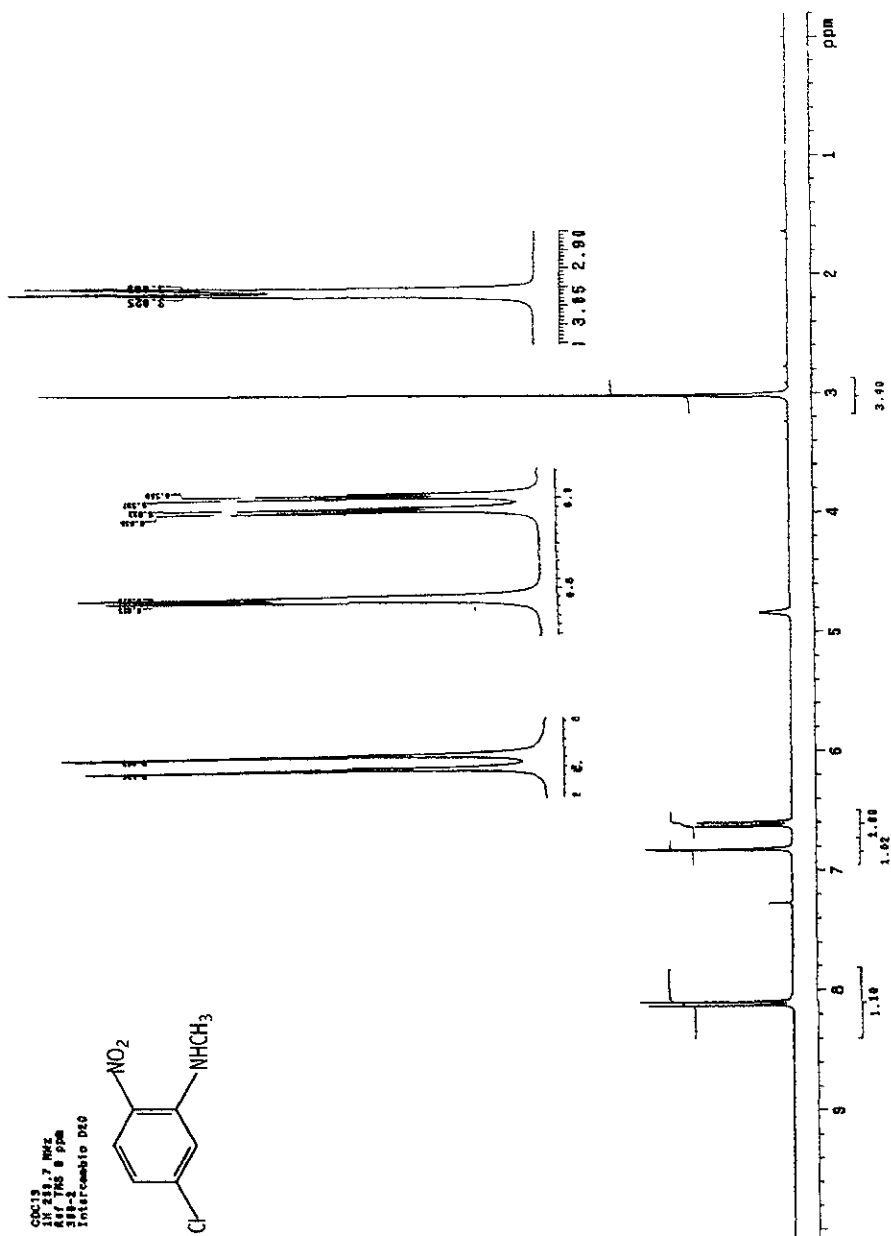


ESPECTRO No. 5. ESPECTRO DE IR DE N-METIL-5-CLORO-2-NITROACETANILIDA (4)

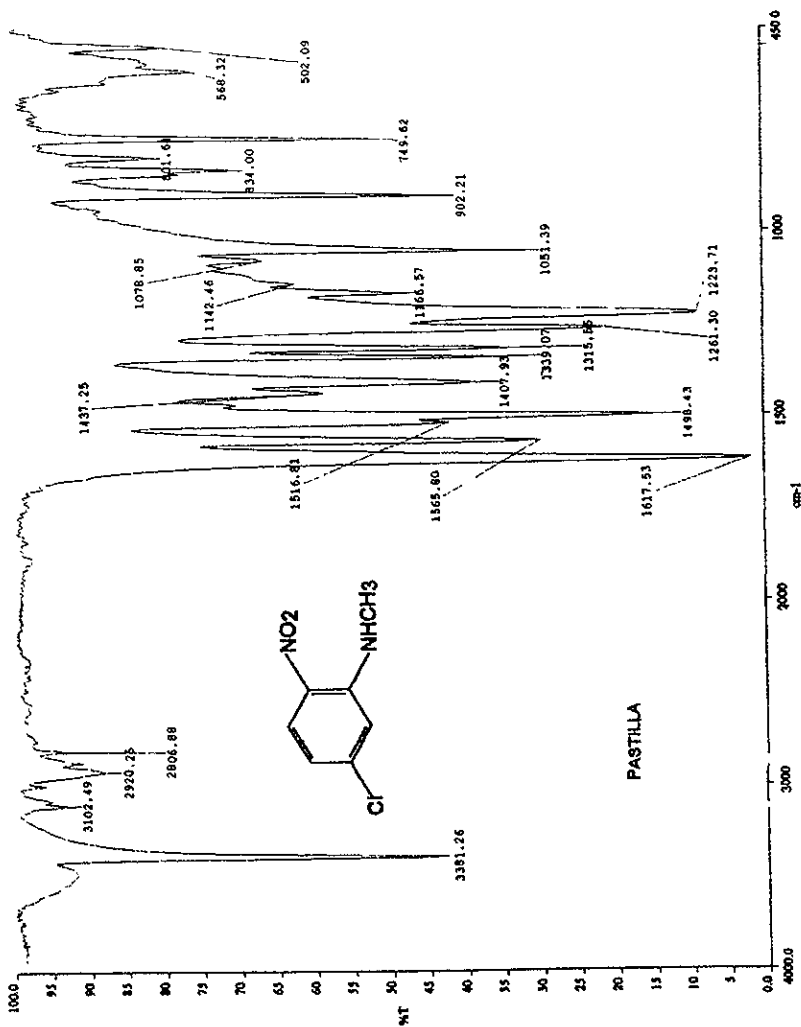




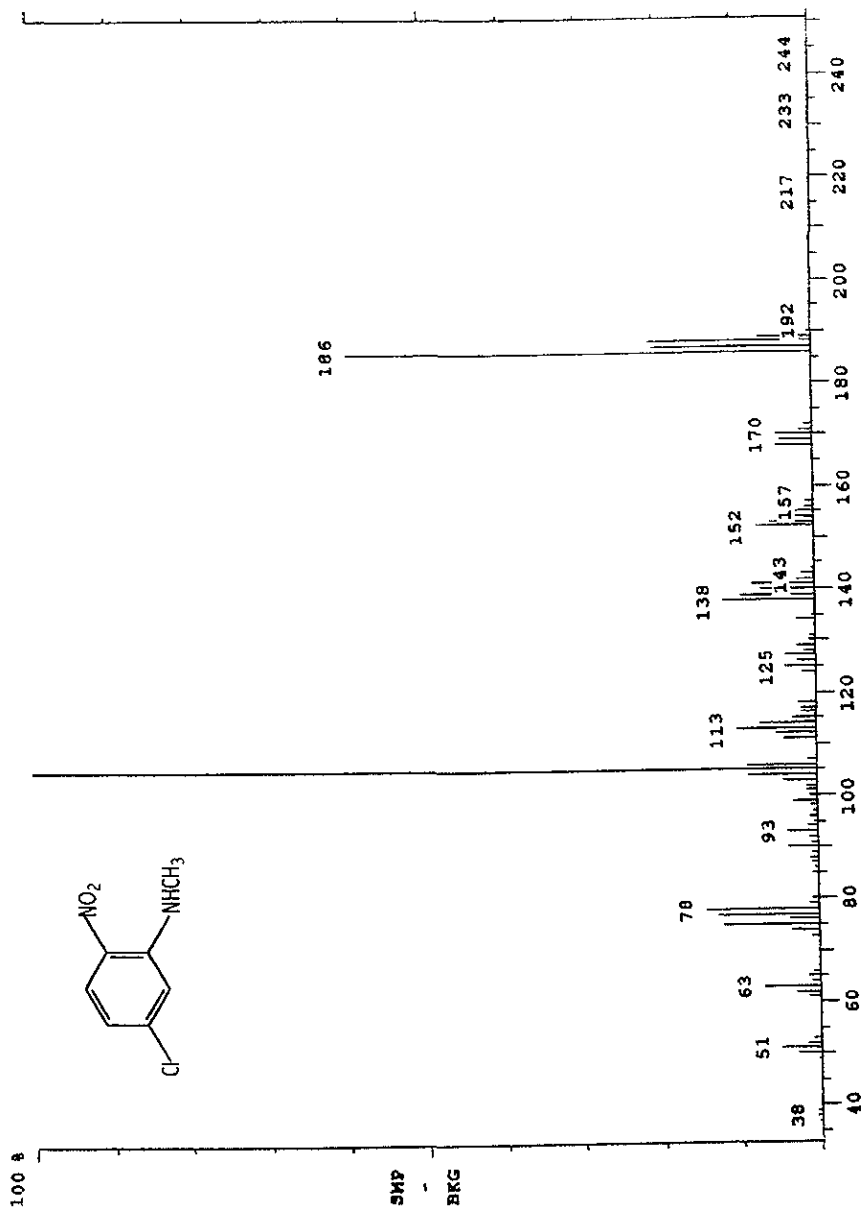
ESPECTRO No. 6. ESPECTRO DE MASAS DE N-METIL-5-CLORO-2-NITROACETANILIDA (4).



ESPECTRO No. 7. ESPECTRO DE <sup>1</sup>H RMN DE N-METIL-5-CLORO-2-NITROANILINA (5).

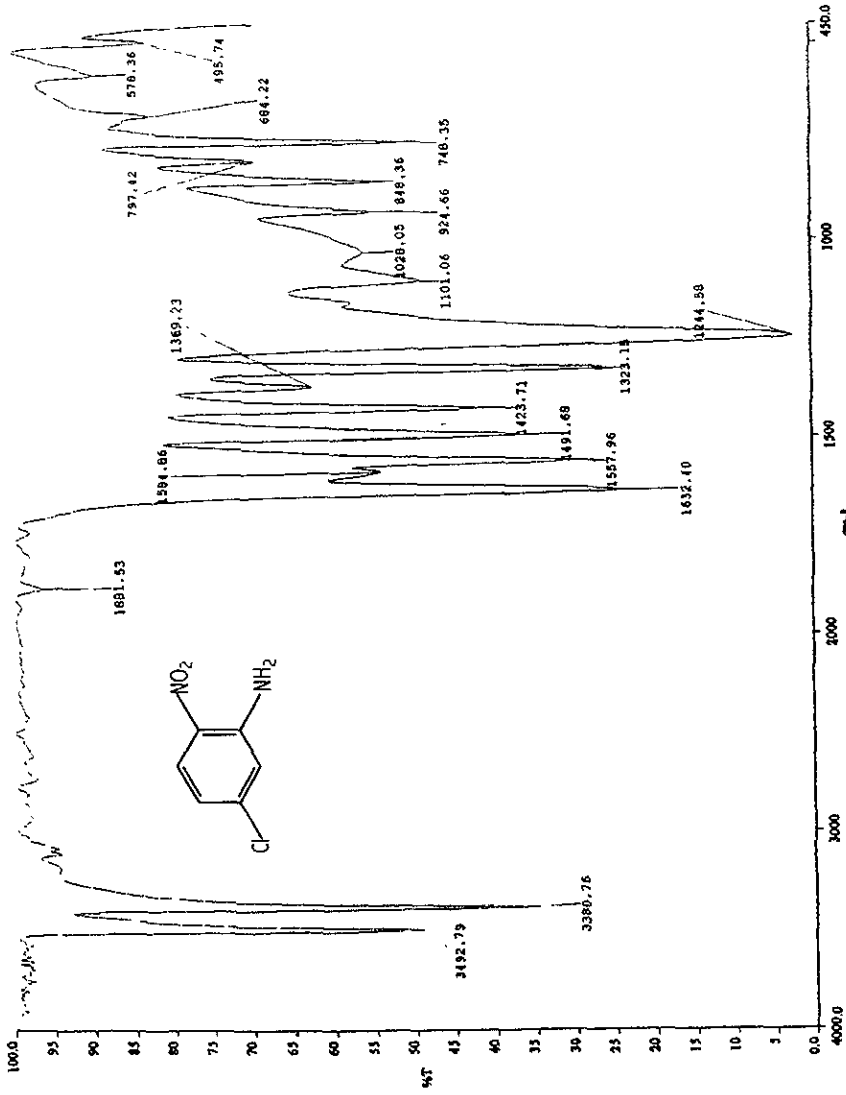


ESPECTRO No. 8. ESPECTRO DE IR DE N-METIL-5-CLORO-2-NITROANILINA (5).

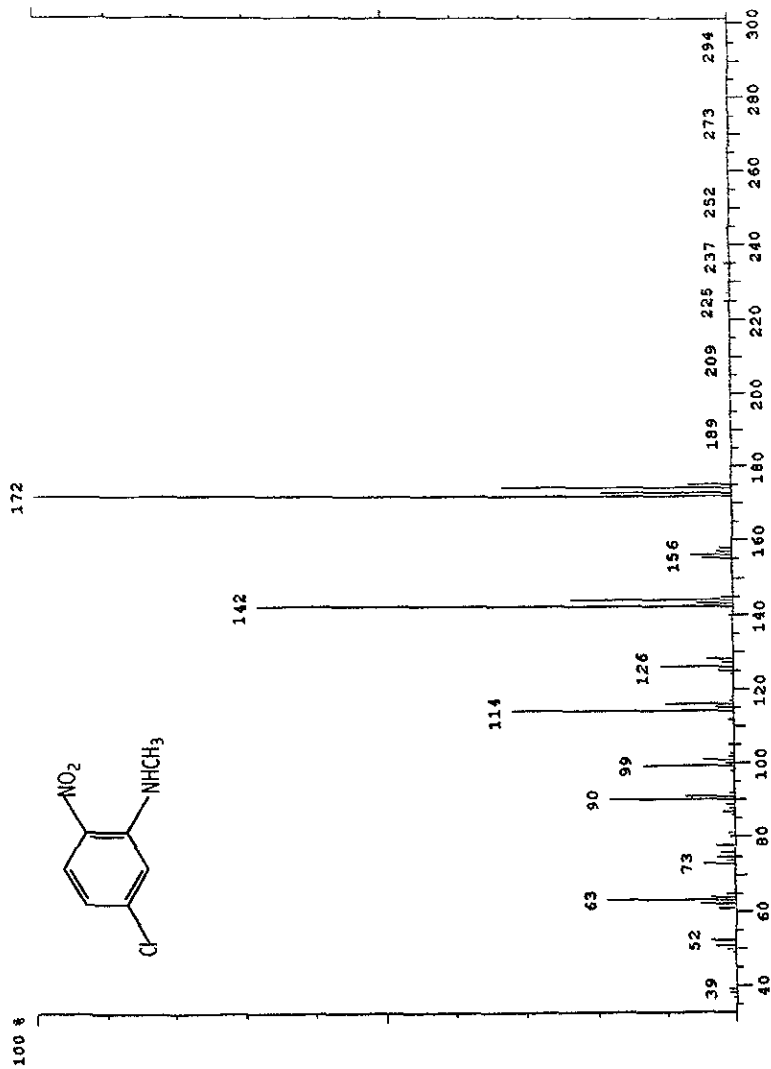


ESPECTRO No. 9. ESPECTRO DE MASAS DE N-METIL-5-CORO-2-NITROANILINA (5)





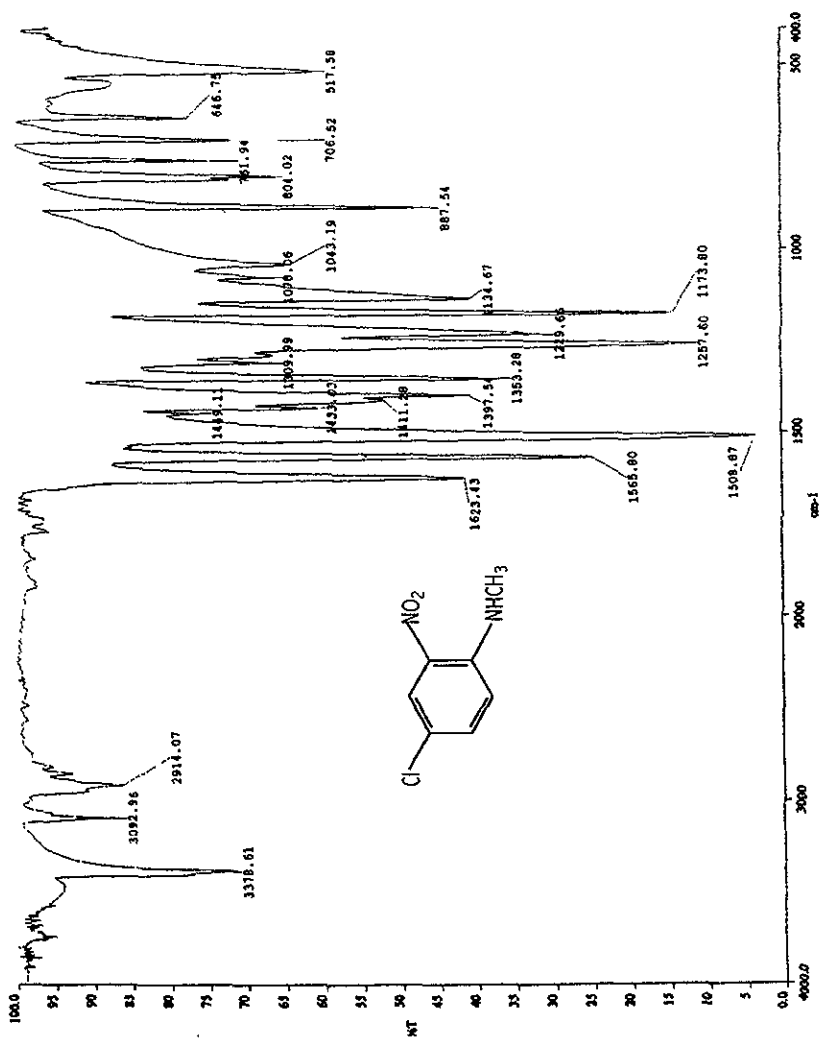
ESPECTRO No. 11. ESPECTRO DE IR DE 5-CLORO-2-NITROANILINA (6)



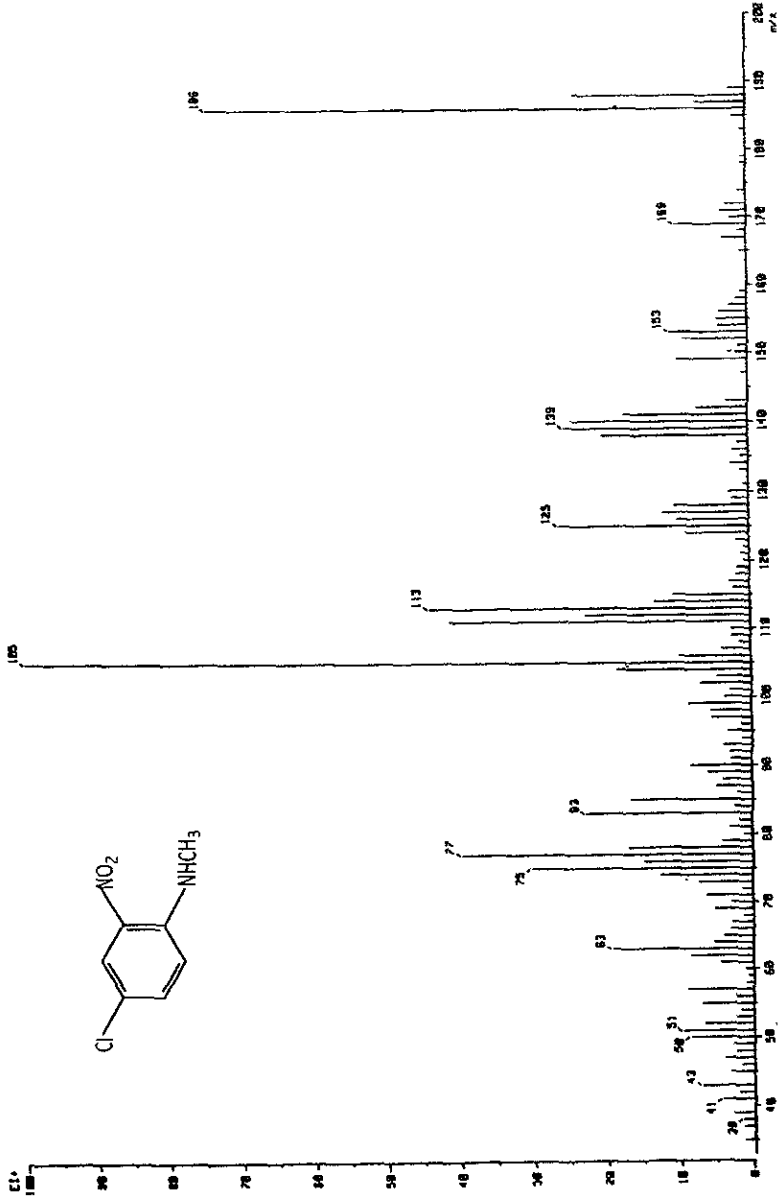
ESPECTRO No. 12. ESPECTRO DE MASAS DE 5-CLORO-2-NITROANILINA (6).





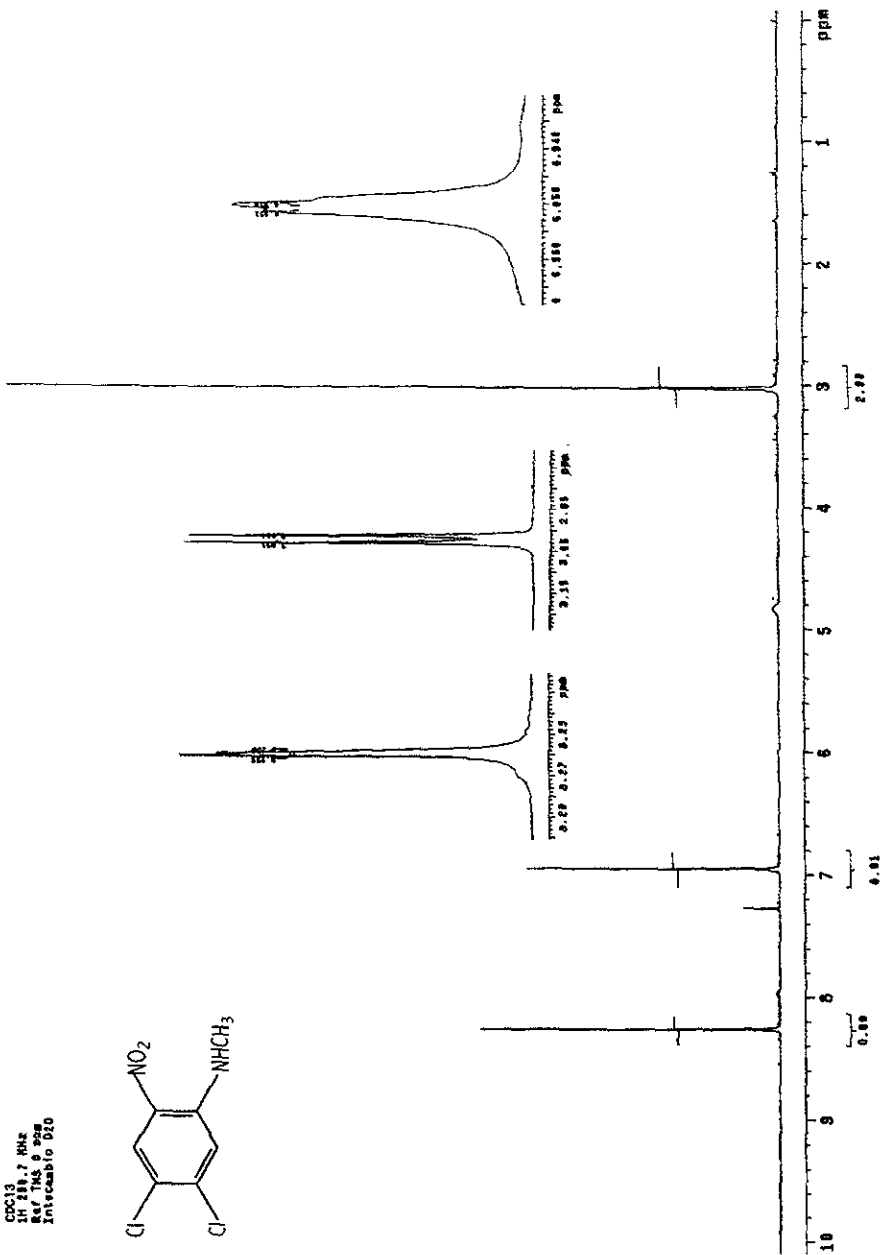
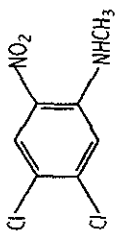


ESPECTRO No. 14. ESPECTRO DE IR DE N-METIL-4-CORO-2-NITROANILINA (8)



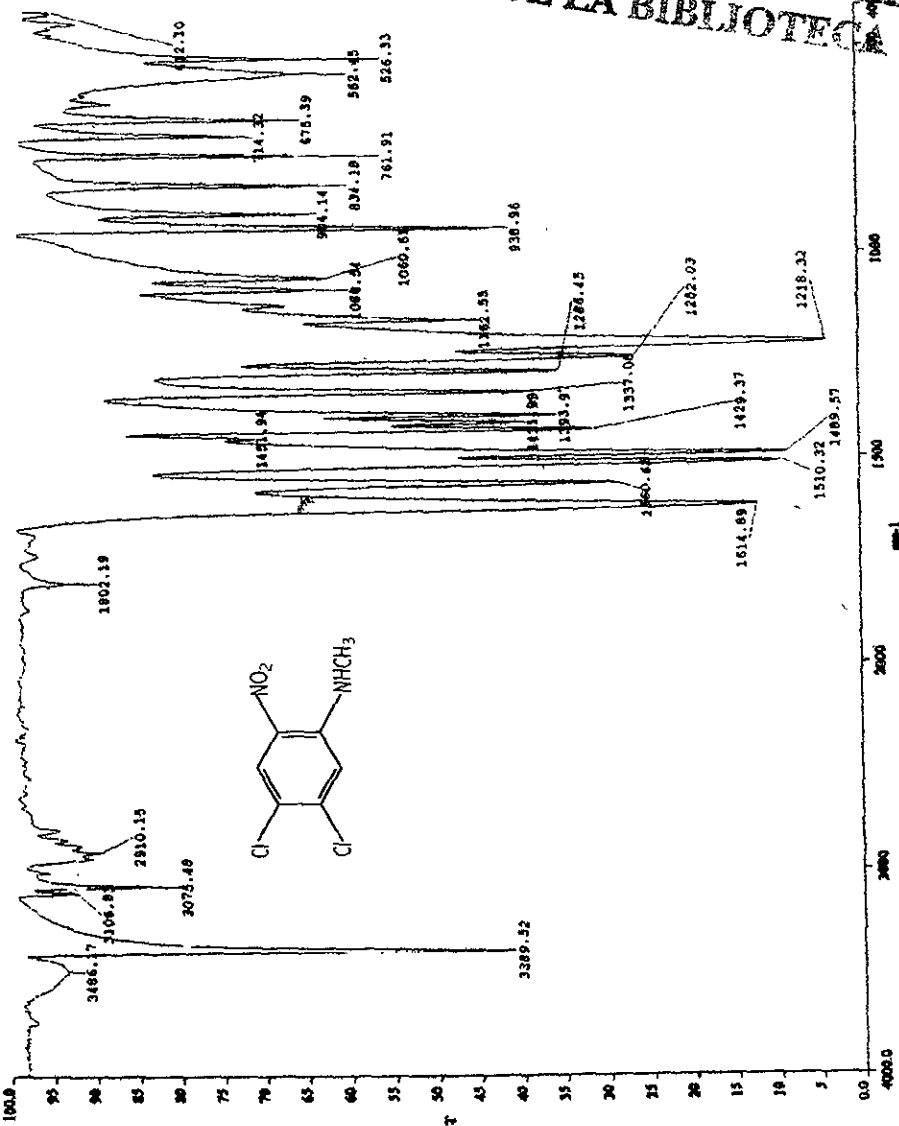
ESPECTRO No. 15. ESPECTRO DE MASAS DE N-METIL-4-CLORO-2-NITROANILINA (8).

CDC13  
 40 291.7 MHz  
 100 MHz  
 Integrado 920

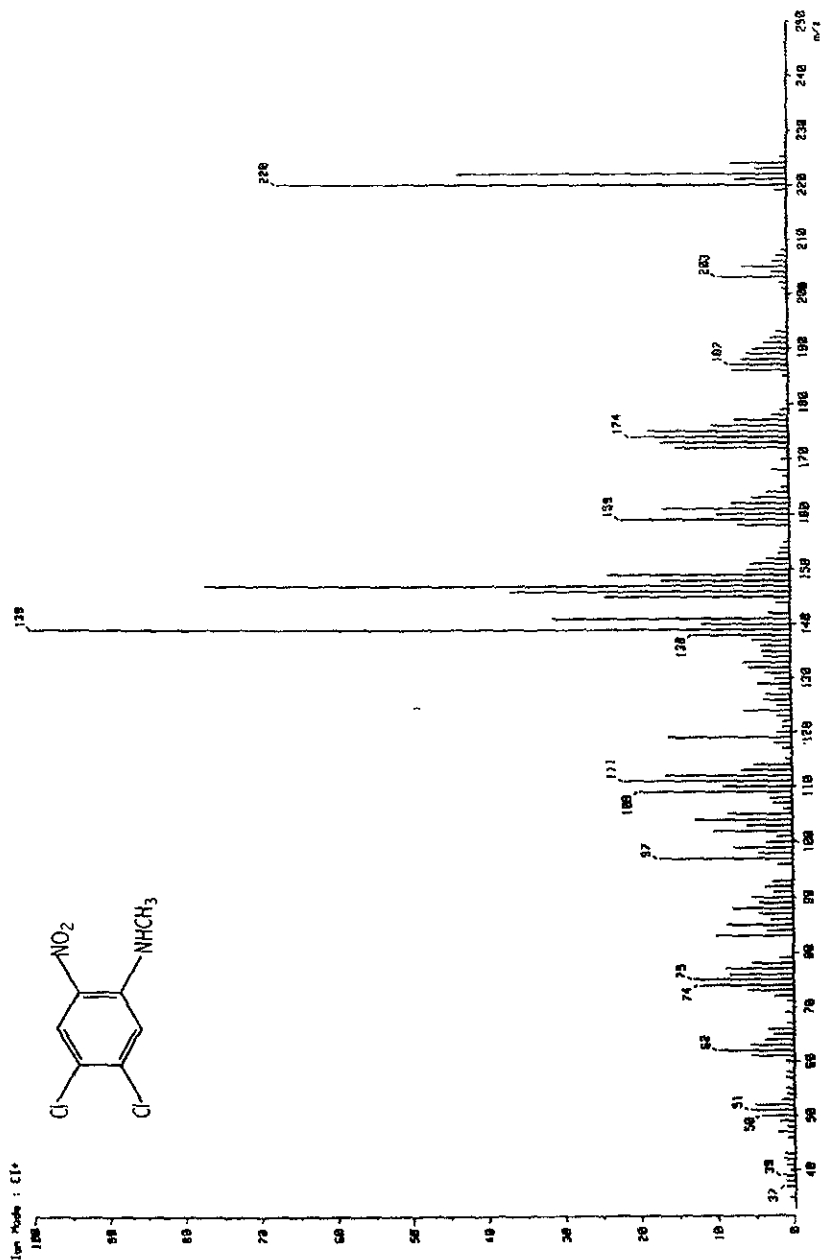


ESPECTRO No. 16. ESPECTRO DE <sup>1</sup>H RMN DE N-METIL-4,5-DICLOROANILINA (10).

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA



ESPECTRO No. 17. ESPECTRO DE IR DE N-METIL-4,5-DICLOROANILINA (10)



ESPECTRO No. 18. ESPECTRO DE MASAS DE N-METIL-4,5-DICLOROANILINA (10)

## BIBLIOGRAFIA

- Guía Terapéutica (1981), 2ª. Edición, p.p. 123-124.
- Jorton, R.J. (1990). Benzimidazoles in a Wormy World. *Parasitology Today*. 5:106.
- Sharma, S. (1994). Design of New Drugs for Helminth Diseases: Lead Optimization in Benzimidazoles. *Adv. in Drug Res.* 25: 104-172.
- Vanden Bossche, H.; Rochette, F.; Horig Ch. (1982). Mebendazole and Related Anthelmintics. *Advances in . Pharmacology and Chemotherapy*. 19: 67-128.
- Morgan, U.M.; Reynoldson, J.A.; Thompson, R. (1993). Activities of Several Benzimidazoles and Tubulin Inhibitors against *Giardia spp.* *In Vitro*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 37: 328-331.
3. Cedillo-Rivera, R.; Muñoz, O. (1992). In Vitro Susceptibility of *Giardia lamblia* to Albendazole, mebendazol, and Other Chemoterapeutic agents. *J. Med. Microbiol.* 37: 221-224.
7. Sears S.; O'Hare J. (1988). In Vitro Susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to 50 Antimicrobial Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 32: 144-146.
8. Hall, A.; Nahar, Q. (1993). Albendazole as a Treatment for Infections with *Giardia duodenalis* in Children in Bangladesh. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 87: 84-86.
9. Romero-Cabello, R.; Robert, L.; Muñoz-García R.; Tanaka, J. (1995). Estudio Aleatorio para Comparar Seguridad y Eficacia del Albendazol y Metronidazol

- en el Tratamiento de *Giardiasis* en Niños. *Rev. Lat.-Amer. Microbiol.* 37: 315-323.
- Rodriguez Garcia, R.; Aburto-Bandala, M.; Sánchez-Maldonado, M. (1996). Eficacia del Albendazol en el Tratamiento de *Giardiosis* en Niños. *Biol. Med Hosp. Infant Mex.*, 53: 173-177.
- Sharma, S.; Abuzar, S. (1983). The Benzimidazole Anthelmintics-Chemistry and Biological Activity. *Prog. Drug. Res.* 27: 85-161.
2. Lacey, E. (1990). Mode of Action of Benzimidazoles. *Parasitology Today.* 6: 112-115.
3. María de los Remedios Sánchez Díaz. "Síntesis de Derivados del 1-Metilbencimidazol con actividad antihelmintica Potencial". Tesis de Maestría. Facultad de Química UNAM 1999.
14. Townsend, L.B.; Wise, D.S. (1990). The Synthesis and Chemistry of Certain Antihelmintic Bencimidazoles. *Parasitology Today.* 6: 107-112.
15. Belstein Organische Chemie. Band XII, pp. 730., (Blanskma, R 21, 276).
16. Beaven, G.R.; Holiday, E.R.(1994). *J. Pharm. Pharmacol.* 1: 957.
17. Katritzky, A.R.; Rachwal, S. (1994). New Routes to Selectively Methylated Benzimidazoles. *Journal of Heterocyclic Chem.* 31: 775-779.
18. "Obtención de *N*-Metil-2-nitroanilinas, materias primas para la obtención de 1-metilbencimidazoles sustituidos. "Rafael Castillo, Alicia Hernández, Francisco Hernández Luis. XXXII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas pag 24-28. Puerto Vallarta, Jal. Octubre 1999.
19. Brehme, R. (1976). Phasentransfer-Katalysierte. *Synthesis*, 113

- Fusson, R.C.; Bauman, R.A.; Horward, E. (1947). The Synthesis of 5-hidroxy-8-Nitroquinoline and Certain of its Derivates. J. Org. Chem. 12: 799-806.
1. Belstein Organische Chemie. Band XII, pp. 729-731.
  2. Dictionary of Organic Compound. 1: 15 th ed. 1269,11697.
  3. Belstein Organische Chemie. Band XII, pp. 733-734.