00550

UNAM POSGRADO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE NITROCARBOXAMIDAS AROMÁTICAS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. VÍCTOR MANUEL ARROYO SÁNCHEZ

Posgrado Ciencias Químicas

TUTOR: Dr. Rafael Castillo Bocanegra

AÑO: 2005

M343184

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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:

Presidente:	Dr. Joaquín Tamariz Mascarua	ENCB, IPN
Vocal:	Dr. Héctor Luna Contla	UAM-Xochimilco
Secretario:	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	FES-Cuautitlán, UNAM
Primer Suplente:	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Segundo Suplente:	M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez	Instituto de Química, UNAM

LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 122
Departamento de Farmacia
Conjunto E
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Rafael Castillo Bocanegra

SUSTENTANTE:

Q. Víctor Manuel Arroyo Sánchez

México D.F. mayo 2005

DEDICATORIAS

**A TI MAMÁ TE DEDICO ESTE TRABAJO
POR SER MI EJEMPLO CONSTANTE DE TRABAJO Y LUCHA, POR ESTAR SIEMPRE A MI LADO, SIEMPRE APOYÁNDOME, SIEMPRE QUERIÉNDOME.**

A TI PAPÁ POR TU APOYO Y CONFIANZA

A TI CLAUDIA POR ESTAR A MI LADO EN TODO MOMENTO

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitir mi desarrollo como Profesional y como Ser Humano.

Al CONACYT por la beca otorgada durante la realización de mis estudios de posgrado y al Proyecto CONACYT V 43629-M.

A la DGPEP por el apoyo económico durante mis estudios de posgrado.

Quiero agradecer de manera especial al Dr. Rafael Castillo Bocanegra por su excelente guía a lo largo de mi formación profesional y personal. También quiero agradecerle la libertad y la confianza que me brindó durante mi trabajo en el L-122.

A la M. en C. Alicia Hernández Campos por todo el tiempo, por los sabios consejos, por su paciencia y cariño en mi estancia en el L-122.

Al Dr. Francisco Hernández Luis por esa sabiduría que lo caracteriza, gracias por el tiempo y la paciencia que me dedicó en este trabajo.

A Q.F.B. Rosa Isela Del Villar Morales por su amistad, su confianza en mi y sus conocimientos en RMN que apoyaron parte importante de este trabajo.

Al personal de la USAI, en especial a Q. Marisela Gutiérrez, Georgina Duarte, Q.F.B. Margarita Guzmán, Q.F.B. Nayeli López por la determinación de los espectros de este trabajo.

Al Dr. José Alfredo Vázquez Martínez por el tiempo y dedicación a la lectura de este trabajo.

A todos mis amigos que siempre me han apoyado y han caminado a mi lado: Valeria, Karen, Armando, Jorge, Paty, Luzselene, Efraín, Karla, Adriana, Gaby, Alfonso y Fernando me faltarían palabras y espacio para agradecerles su amistad.

Finalmente y no por ello menos importante quisiera agradecer a la Dra. Nora Wassner por haber formado parte de un espacio fundamental en mi desarrollo personal.

Página

INTRODUCCIÓN 1
1. ANTECEDENTES 4
1.1 Bencimidazoles 4
1.1.1 Generalidades 4
1.1.2 Síntesis de bencimidazoles 5
1.1.2.1 A partir de ácidos carboxílicos o de sus derivados 5
1.1.2.2 A partir de precursores mono y diacilados 6
1.1.2.3 A partir de isonitrilos 7
1.1.2.4 A partir de compuestos azufrados 8
1.1.2.5 Síntesis de 2-(metiltio)bencimidazoles 9
1.1.3 Síntesis de *N*-alquilbencimidazoles 10
1.1.3.1 A partir de bencimidazoles 10
1.1.3.2 A partir de *o*-nitroanilinas y *o*-nitroacetanilidas 11
1.1.3.3 A partir de *o*-nitroclorobencenos 12
1.2 Nitraciones Aromáticas 12
1.3 Síntesis de carboxamidas 13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 15
CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO 16
3. OBJETIVOS 18
Objetivo general 18
Objetivos particulares 18
4. METODOLOGÍA 19
4.1 Retrosíntesis química 19
4.2 Síntesis química 21
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 27
5.1 Síntesis química 27
5.1.1 Materias primas 27
A) Obtención del compuesto **53** a partir de **47** 28
B) Obtención del compuesto **54** a partir de **47** 28
5.1.2 Bencimidazoles intermediarios 31
Ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico 31
Ácido 1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico 33
2-(Mercapto)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxilato de metilo y 1-metil-2-(mercapto)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo 33
2-(Metiltio)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxilato de metilo y 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo 34
Ácido 2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxílico y ácido 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico 34

Página

5.1.3 Productos finales 35
5.1.3.1 A partir de 2-amino-5-nitrotiazol 35
5.1.3.2 A partir de 2-aminotiazol 37
5.1.3.3. Comparación de métodos en la obtención de los productos finales... 39
a) Reacciones 39
b) Nucleófilos 39
c) Bases 40
d) Disolventes 41
6. ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL 42
6.1 Materias primas 42
6.1.1 Espectroscopia de infrarrojo 42
6.1.2 Espectrometría de masas 43
6.1.3 Espectroscopia de RMN^{1}H 45
Experimento de temperatura variable 48
6.1.4 Espectroscopia de RMN^{13}C 46
6.1.5 Experimento HETCOR 49
6.2 Bencimidazoles 1,2,5(6)-trisustituidos 52
6.3 Experimentos Adicionales 55
7. CONCLUSIONES 61
8. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES 62
8.1 Instrumentación 62
8.2 Cromatografía 63
8.3 Técnicas experimentales 64
8.3.1 Materias primas 64
8.3.1.1 Ácido 4-acetamidobenzoico (**45**) 64
8.3.1.2 4-(Acetilamino)benzoato de metilo (**46**) 64
8.3.1.3 4-(Acetilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (**47**) 65
8.3.1.4 4-amino-3-nitrobenzoato de metilo (**48**) 65
8.3.1.5 Procedimiento general para la reducción de 4-amino-3-nitrobenzoderivados 66
8.3.1.5.1 3,4-Diaminobenzoato de metilo (**53**) 66
8.3.1.5.2 Ácido 3,4-diaminobenzoico (**62**) 66
8.3.1.5.3 3-Amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (**54**) 67
8.3.1.6 Ácido 4-amino-3-nitrobenzoato de metilo (**61**) 67
8.3.1.7 4-[Acetil(metil)amino]-3-nitrobenzoato de metilo (**49**) 67
8.3.1.8 4-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo (**58**) 68
6.3.1.9 4-(Metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (**50**) 69
8.3.2 Intermediarios 70

Página

8.3.2.1 Procedimiento general para la síntesis de 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilatos de metilo 70

8.3.2.1.1 2-(Trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxilato de metilo (**59**) 70

8.3.2.1.2 1-Metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**60**) 70

8.3.2.2 Procedimiento general para la síntesis de 2-(mercapto)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilatos de metilo 71

8.3.2.2.1 2-(Mercapto)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxilato de metilo (**55**) 71

8.3.2.2.2 2-(Mercapto)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**56**) 71

8.3.2.3 Procedimiento general para la síntesis de 2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilatos de metilo 72

8.3.2.3.1 2-(Metiltio)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxilato de metilo (**57**) 72

8.3.2.3.2 1-Metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**58**) 72

8.3.2.4 Procedimiento general para la síntesis de los ácidos 1*H*-bencimidazoles-5-carboxílicos-2-sustituidos 73

8.3.2.4.1 Ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxílico (**63**) 73

8.3.2.4.2 Ácido 1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**66**) 74

8.3.2.4.3 Ácido 2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxílico (**64**) 74

8.3.2.4.4 Ácido 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**65**) 74

8.3.2.5 Procedimiento general para la síntesis de *N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas-2-sustituidas 75

8.3.2.5.1 *N*-(1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (**71**) 75

8.3.2.5.2 1-Metil-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (**73**) 76

8.3.2.5.3 2-(Metiltio)-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (**72**) 76

8.3.2.5.4 1-Metil-2-(metiltio)-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (**74**) 76

8.3.3 Productos Finales 77

8.3.3.1 Procedimiento general para la síntesis de *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazoles-5-carboxamidas-2-sustituidas 77

8.3.3.1.1 *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (**32**) 77

Página

8.3.3.1.2 1-Metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (**34**)..... 78

8.3.3.1.3 2-(Metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (**33**)..... 79

8.3.3.1.4 1-Metil-2-(metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (**35**)..... 80

9. BIBLIOGRAFÍA..... 81

10. APÉNDICE..... 87

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

		Página
Esquema 1.1	Obtención de bencimidazoles a partir de derivados de *o*-fenilendiaminas, ácidos carboxílicos o sus derivados y diferentes catalizadores	6
Esquema 1.2	Obtención de bencimidazoles a partir de *o*-fenilendiaminas monoaciladas o diaciladas	7
Esquema 1.3	Obtención de bencimidazoles a partir de isonitrilos y metales de transición	8
Esquema 1.4	Obtención de 2-mercaptobencimidazoles a partir de *o*-fenilendiaminas	9
Esquema 1.5	Alquilación de 2-mercaptobencimidazoles	9
Esquema 1.6	*N*-alquilación de bencimidazoles	10
Esquema 1.7	*N*-alquilación de bencimidazoles a partir de *o*-nitroanilinas u *o*-nitroacetanilidas	11
Esquema 1.8	*N*-alquilación de bencimidazoles a partir de *o*-nitroclorobencenos	12
Esquema 1.9	Algunos métodos de nitración para compuestos aromáticos	13
Esquema 1.10	Equilibrio ácido-base entre un ácido carboxílico y una amina	13
Esquema 1.11	Métodos de síntesis de carboxamidas	14
Esquema 4.1	Desconexión retrosintética de derivados *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas 2-sustituidas	19
Esquema 4.2	Desconexión retrosintética de derivados ácidos 1*H*-bencimidazol-5-carboxílicos	20
Esquema 4.3	Desconexión retrosintética de materias primas de los derivados ácidos 1*H*-bencimidazol-5-carboxílicos	21
Esquema 4.4	Síntesis de materias primas (**45**, **46**, **47**)	22
Esquema 4.5	Síntesis de materias primas (**48**, **49**, **50**)	22
Esquema 4.6	Método de síntesis alterno para el compuesto **50**	23
Esquema 4.7	Reducción catalítica de los compuestos **48** y **50**	23
Esquema 4.8	Síntesis de intermediarios bencimidazólicos	24
Esquema 4.9	Síntesis alterna del ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxílico	25
Esquema 4.10	Hidrólisis básica de los 1*H*-bencimidazol-5-carboxilatos de metilo 2 sustituidos	25
Esquema 4.11	Síntesis de *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas 2-sustituidas	26
Esquema 5.1	Propuesta mecanística del subproducto de reacción obtenido en la esterificación del ácido 4-cloro-3-aminobenzoico	30
Esquema 5.2	Desconexión alternativa en la retrosíntesis de los derivados *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas 2-sustituidas	36
Esquema 5.3	Influencia del grupo nitro en la reactividad del 2-amino-5-nitrotiazol	39
Esquema 5.4	Propuesta mecanística de reacción del acoplamiento de los halogenuros bencimidazólicos y 2-amino-5-nitrotiazol	41
Esquema 6.1	Principales fragmentaciones obtenidas en el espectro de masas del compuesto **49**	44
Esquema 6.3	Estructuras cisoide y transoide propuestas para los atropoisómeros del compuesto **49**	51
Esquema 6.4	Estructuras tridimensionales de las formas cisoide y transoide propuestas para los atropoisómeros del compuesto	51

Página

Esquema 6.5 Asignaciones de los resultados obtenidos en los espectros de IR y EM para los bencimidazoles 1,2,5-trisustituidos..... 53
Esquema 6.6 Asignaciones de los resultados obtenidos en los espectros de RMN ^{1}H para los bencimidazoles 1,2,5-trisustituidos..... 54
Esquema 6.7 Tautomerismo de derivados del bencimidazol..... 55

Página

Tabla 3.1 *N*-(5-Nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazoles-5-carboxamidas-2-sustituidas..... 17
Tabla 8.1 Sistemas de elución empleados en la cromatografía en capa fina..... 63

Página

Figura A Comparación estructural de la nitazoxanida y los compuestos diseñados..... 3
Figura 1.1 Estructura general de la molécula de bencimidazol..... 4
Figura 1.2 Tautomerismo prototrópico de los bencimidazoles..... 5
Figura 6.1 Sistema ABX encontrado en el espectro de RMN^{1}H para el compuesto **49**..... 45
Figura 6.2 Experimento de RMN^{1}H a temperatura variable para **49** donde se observa el fenómeno del atropoisomerismo..... 48
Figura 6.3 Estructuras cisoide y transoide propuestas para los atropoisomeros del compuesto **49**..... 51
Figura 6.4 Estructuras tridimensionales de las formas cisoide y transoide propuestas para los atropoisomeros del compuesto **49**..... 51
Figura 6.5 Estructuras tridimensionales de las formas tautoméricas del compuesto **32**..... 56
Figura 6.6 Experimento de RMN^{1}H a temperatura variable para **32** donde se observa el fenómeno del tautomerismo del hidrógeno del bencimidazol..... 57
Figura 6.7 Experimento de RMN^{1}H a temperatura variable para **34** donde se no observa el fenómeno del tautomerismo del bencimidazol..... 58
Figura 6.8 Estructuras tridimensionales de los compuestos **34** y **35**..... 59

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades gastrointestinales provocadas por helmintos y protozoarios son de las infecciones más comunes en el ámbito mundial; aunque éstas atacan a la población en general, la más afectada es la de niños y ancianos, pues son las más susceptibles y de mayor riesgo.[1]

Por otra parte, las industrias ganadera y avícola también han sido perjudicadas por las parasitosis, ya que provocan pérdidas económicas importantes, al disminuir el peso corporal de los animales y la calidad de la leche, grasa, huevos, lana y cuero en los animales.[2-4]

En la República Mexicana, se ha observado que las infecciones por parásitos generan severos problemas de morbilidad en la población infantil, pues cerca del 45% de los infantes padecen de parasitosis gastrointestinales, situación que representa un serio problema de salud pública.[5]

En la actualidad, las parasitosis gastrointestinales son tratadas por diversos fármacos entre los que se encuentran los que tienen el núcleo bencimidazólico[6] en su estructura, como el albendazol; éstos presentan principalmente una potente actividad antihelmíntica,[7] aunque también se consideran compuestos con amplio espectro de actividad biológica como: antimicrobianos, pesticidas, anticancerígenos, antiprotozoarios y otras actividades farmacológicas.[5] Sin embargo, su baja solubilidad en agua reduce en gran medida la capacidad de absorción, por lo que su eficacia en infecciones de tipo sistémicas se ve disminuida.[8]

Otro tipo de fármacos empleados en la terapéutica han sido los nitroimidazoles que presentan actividad antibacteriana y antiprotozoaria, aunque se ha encontrado que pueden ser carcinogénicos y mutagénicos. No obstante, la toxicidad de algunos de ellos no ha sido demostrada, en casos como el del metronidazol; un fármaco que lleva aproximadamente cuatro décadas en el mercado.[9]

Recientemente, se han encontrado nuevos principios activos que tienen en su estructura nitroheterociclos de 5 miembros como el *N*-(nitrotiazolil)salicílamida conocido como nitazoxanida;[9-12] este fármaco ha resultado ser de amplio espectro puesto que se utiliza como

antibacteriano, antihelmíntico y antiprotozoario. A pesar de tener un nitroheterociclo, su toxicidad no es mayor que la observada en el metronidazol y albendazol.[9]

Algunos de estos agentes terapéuticos no son del todo eficaces para el tratamiento de las parasitosis sistémicas, pues algunos de ellos presentan insolubilidad acuosa ocasionada por la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares. Lo anterior lleva a una baja biodisponibilidad y en consecuencia a una respuesta terapéutica desfavorable.[8] Por lo anterior, consideramos necesario mejorar algunas de las propiedades de estos fármacos como son: incrementar su potencia antiparasitaria, incrementar su biodisponibilidad y disminuir su toxicidad.

En el caso partícular de los bencimidazoles, se ha descubierto que la potencia de la actividad antihelmíntica depende de la estructura del bencimidazol. Esto ha dado la pauta para cambiar algunos sustituyentes en las moléculas de fármacos conocidos, obteniendo con esto mayor información acerca de los mecanismos de acción de bencimidazoles sobre los parásitos.[7,8-13,14]

En nuestro grupo de trabajo se han realizado algunos cambios estructurales en los bencimidazoles en las posiciones 1, 2, 5 y 6 por diversos sustituyentes. Por ejemplo, el hidrógeno de la posición 1 se ha sustituido por un grupo metilo, encontrándose que los 1-metilbencimidazoles son tan activos contra protozoarios como los 1*H*-bencimidazoles, aunque su mecanismo de acción parece ser diferente.[7] En la posición 2 se han colocado grupos como: metilo, carbamatos de metilo, trifluorometilo, mercapto y metiltio. Estos bencimidazoles 2-sustituidos han mostrado actividad antiparasitaria, principalmente antiprotozoaria.[13,14]

Las consideraciones anteriores son fundamentales para proponer la estructura de nuevos compuestos, en los que se coloque en la posición 5 del bencimidazol un grupo *N*-(5-nitrotiazolil)carbonil unido al bencimidazol, similar al presentado en la nitazoxanida, con el propósito de obtener información básica sobre los requerimientos estructurales para la actividad antiparasitaria (**Figura A**).

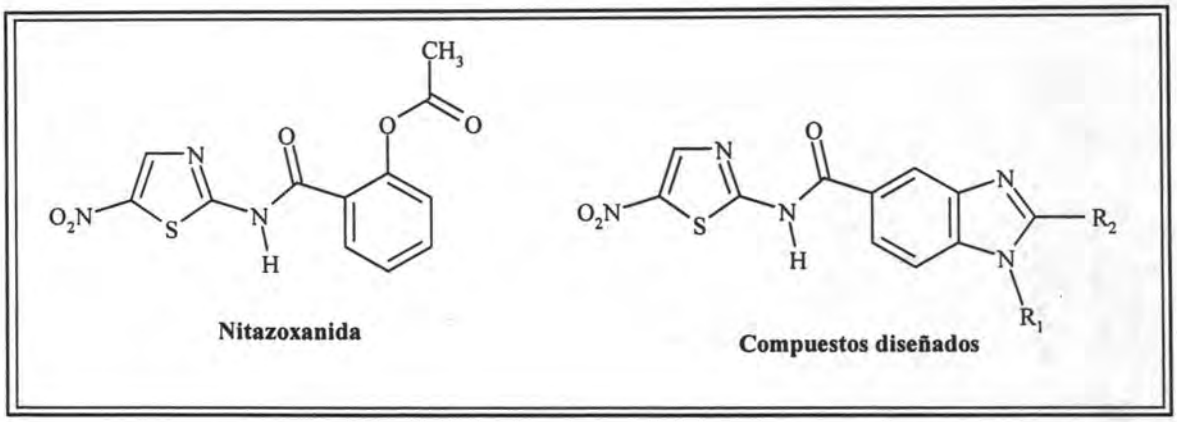


Figura A. Comparación estructural de la nitazoxanida y los compuestos diseñados.

Este trabajo aborda la síntesis de cuatro derivados bencimidazólicos con dos sustituyentes de diferente polaridad en la posición 2.

El escrito se divide en 8 capítulos, en el primero se abordan algunos de los métodos de síntesis de bencimidazoles, carboxamidas y nitraciones que sirvieron de soporte al desarrollo del trabajo; en el segundo se presenta la problemática que da lugar a esta tesis y las consideraciones del diseño de los compuestos realizados; en el tercero se plantean los objetivos del proyecto; en el cuarto capítulo se describe escrita y gráficamente la metodología seguida en la ruta de síntesis; en el quinto se presenta la discusión y análisis de los resultados obtenidos; en el sexto se describe la caracterización e identificación estructural de los intermediarios y compuestos finales; en el séptimo se dan las conclusiones de la tesis y por último en el octavo se describen las técinas experimentales para cada compuesto sintetizado.

1. ANTECEDENTES

En este capítulo se hace un resumen de la búsqueda bibliográfica que da soporte al trabajo de síntesis de esta tesis. Entre los temas abordados se encuentran los métodos más relevantes para la síntesis de bencimidazoles, formación de carboxamidas y nitraciones aromáticas.

1.1 Bencimidazoles

1.1.1 Generalidades

La estructura de la molécula del bencimidazol (**1**) consiste en un sistema plano, anular bicíclico entre un heterociclo de cinco miembros 1,3-diazol fusionado en las posiciones 4 y 5 con un anillo de benceno.[16] Uno de los nitrógenos anulares posee un átomo de hidrógeno y puede considerarse como un nitrógeno de tipo pirrólico; el otro es similar al nitrógeno de la piridina[17] (**Figura 1.1**).

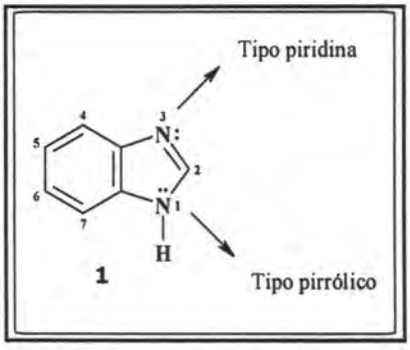


Figura 1.1. Estructura general de la molécula de bencimidazol.

El bencimidazol presenta tautomerismo prototrópico entre N-1 y N-3 del anillo de imidazol, este fenómeno es tan rápido que las posiciones 4,5 y 6,7 se vuelven equivalentes, respectivamente[16,17] (**Figura 1.2**).

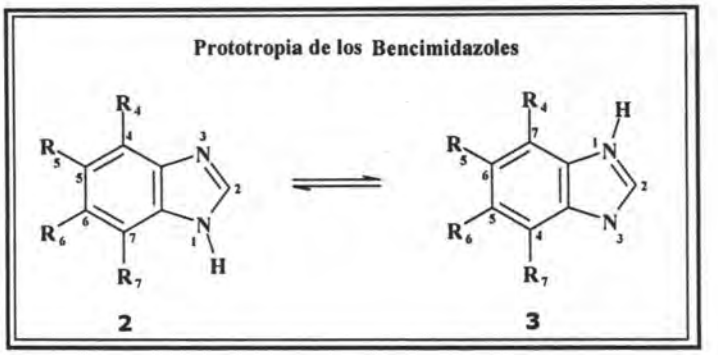


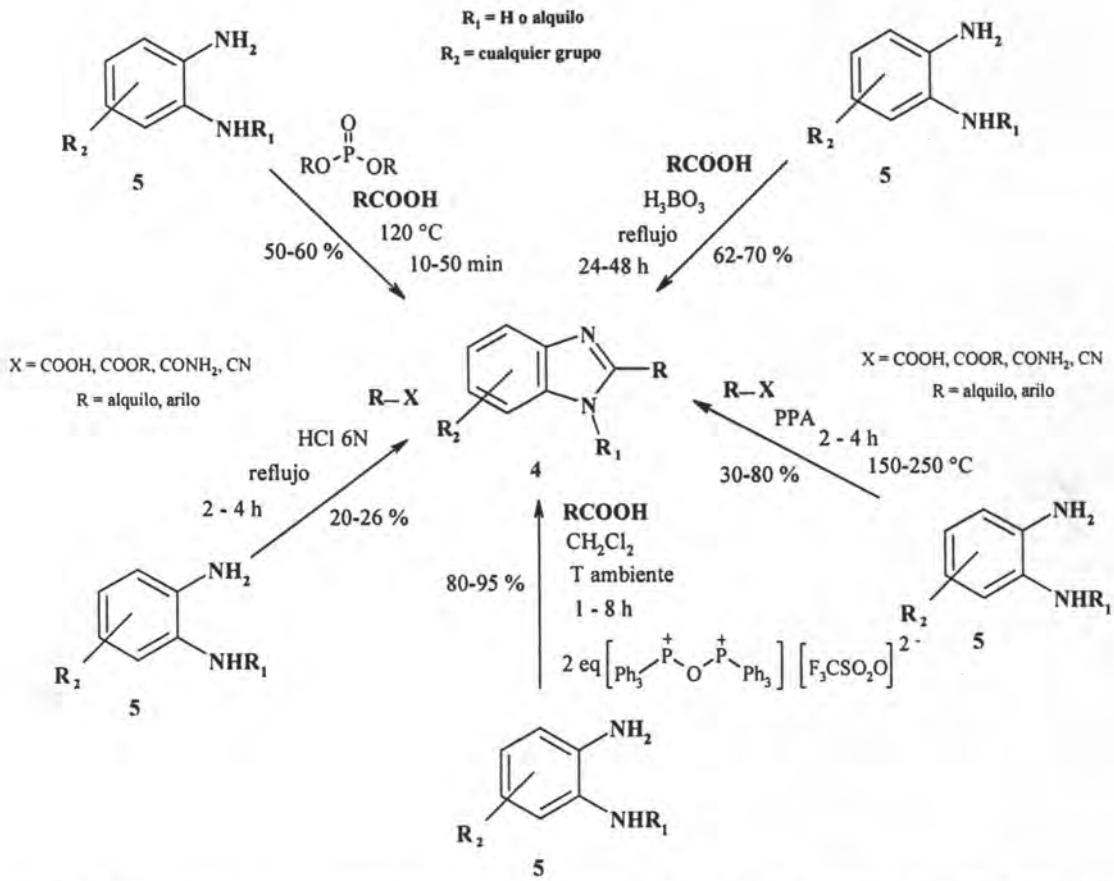
Figura 1.2. Tautomerismo prototrópico de los bencimidazoles.

1.1.2 Síntesis de bencimidazoles

Los métodos más comunes para la síntesis de bencimidazoles son los que emplean como materia prima a los derivados de *o*-fenilendiaminas[18] en presencia de ácidos carboxílicos o sus derivados con catalizadores o reacciones de fotólisis;[40] también existen métodos que parten de amidinas,[19] nitroanilinas[7,20] u otros bencimidazoles[21] como materia prima. A continuación se describen algunos de los métodos de síntesis más conocidos que utilizan *o*-fenilendiaminas como precursores.

1.1.2.1 A partir de ácidos carboxílicos o de sus derivados

Los métodos de preparación de bencimidazoles (**4**) más ampliamente utilizados involucran el uso de derivados de *o*-fenilendiaminas (**5**) con ácidos carboxílicos o derivados de ácidos bajo calentamiento prolongado o a temperatura ambiente en presencia de un catalizador. En algunas ocasiones se utilizan catalizadores tales como ácido clorhídrico acuoso (método de Philips),[22] ácido polifosfórico (PPA),[23-25] ésteres del ácido polifosfórico (PPE),[26] ácido bórico (H_3BO_4)[27] y anhídrido de trifenilfosfonio (POP)[28] como lo muestra el **Esquema 1.1**.



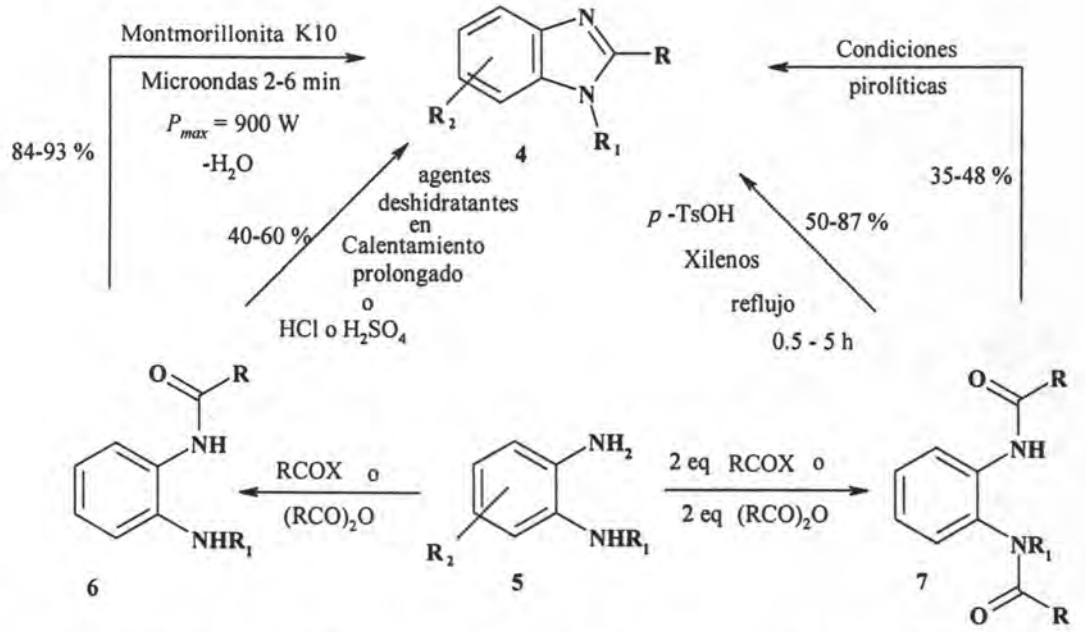
Esquema 1.1. Obtención de bencimidazoles a partir de derivados de *o*-fenilendiaminas, ácidos carboxílicos o sus derivados y diferentes catalizadores.

Las condiciones de reacción para las ciclocondensaciones son fundamentales para la obtención de los bencimidazoles deseados, por ello, se han estudiado diferentes catalizadores y sus tiempos de reacción. Se ha encontrado que los mejores resultados se obtienen con el uso de ácido polifosfórico como catalizador en cuanto a rendimientos y facilidad de aislamiento de los productos.

1.1.2.2 A partir de precursores mono y diacilados

Otra ruta sintética comúnmente usada para obtener bencimidazoles 2-sustituidos es por medio de la monoacilación de *o*-fenilendiaminas.[29,30] Estos compuestos se mezclan con un equivalente del cloruro de ácido apropiado para generar acilación de uno de los dos grupos amino (**6**), y éstos son

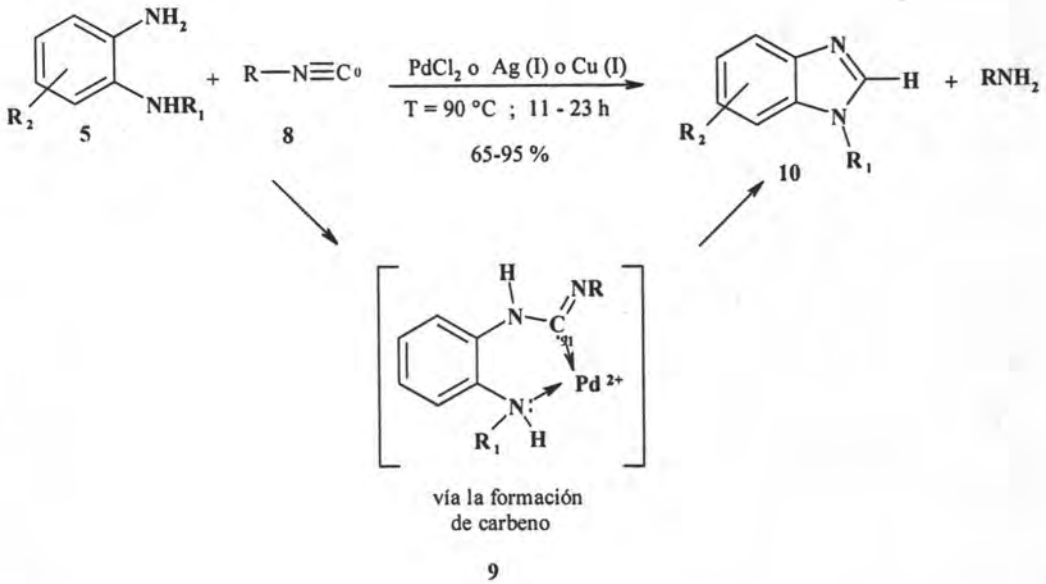
posteriormente tratados en diferentes condiciones de ciclodeshidratación para producir los bencimidazoles deseados (**4**). Alternativamente, existen otros métodos sintéticos que utilizan *o*-fenilendiaminas diaciladas (**7**)[31] para producir bencimidazoles 2-sustituidos. Estos compuestos diacilados[17] son tratados en condiciones pirolíticas a temperaturas entre 200-300 °C, o bien, se usan catalizadores como el ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) en disolventes apróticos como xileno utilizando temperaturas de reflujo;[32] otro método utiliza arcillas como la montmorillonita K10 con irradiación de microondas.[32] Este último método es el de mejores rendimientos 84-93 % (**Esquema 1.2**).



Esquema 1.2. Obtención de bencimidazoles a partir de o-fenilendiaminas monoaciladas o diaciladas.

1.1.2.3 A partir de isonitrilos

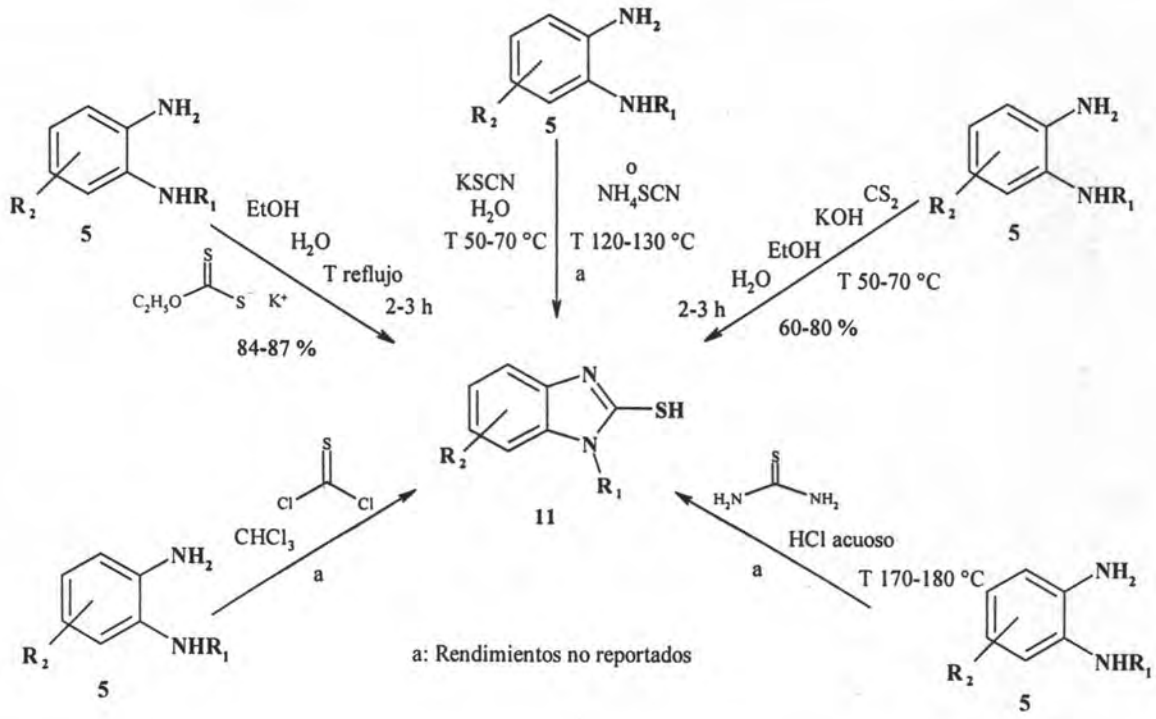
Este método consiste en tratar compuestos que tengan la estructura **Q–$(CH_2)_n$-NH_2** (Q = OH, NH o S) con isonitrilos (**8**) en presencia de sales de Cu(I), Ag(I) o Pd(II) como catalizadores.[33-35] Esta reacción da lugar a la formación de heterociclos y es aplicable a compuestos como las *o*-fenilendiaminas (**5**) para formar diversos bencimidazoles. El cloruro de paladio ($PdCl_2$) resulta ser el mejor de los tres catalizadores porque tiene una mayor actividad catalítica y genera mejores rendimientos de los productos (**Esquema 1.3**).



Esquema 1.3. Obtención de bencimidazoles a partir de isonitrilos y metales de transición.

1.1.2.4 A partir de compuestos azufrados

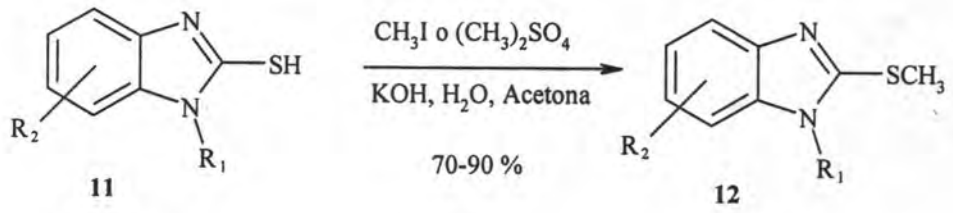
Existen varios procedimientos para la síntesis de los 2-mercaptobencimidazoles[36-39,42] (**11**) que emplean *o*-fenilendiaminas (**5**) en presencia de una mezcla con etilxantato de potasio, etanol y agua sometidos a calentamiento a reflujo, adicionando posteriormente una disolución de ácido acético-agua, para precipitar el producto; otros procedimientos incluyen tiourea y ácido clorhídrico en calentamiento a 170-180 °C; tiocianato o tiofosgeno en cloroformo o bien el etil xantato de potasio puede reemplazarse por hidróxido de potasio y disulfuro de carbono. Estos procedimientos generan buenos rendimientos de 80-90% (**Esquema 1.4**).



Esquema 1.4. Obtención de 2-mercaptobencimidazoles a partir de *o*-fenilendiaminas.

1.1.2.5 Síntesis de 2-(metiltio)bencimidazoles

Los derivados 2-(metiltio)bencimidazoles[7,13,36,37,42] (**12**) se pueden obtener fácilmente a partir de la alquilación del grupo tiol en medio básico empleando agentes alquilantes como el sulfato de dimetilo o el yoduro de metilo entre otros.



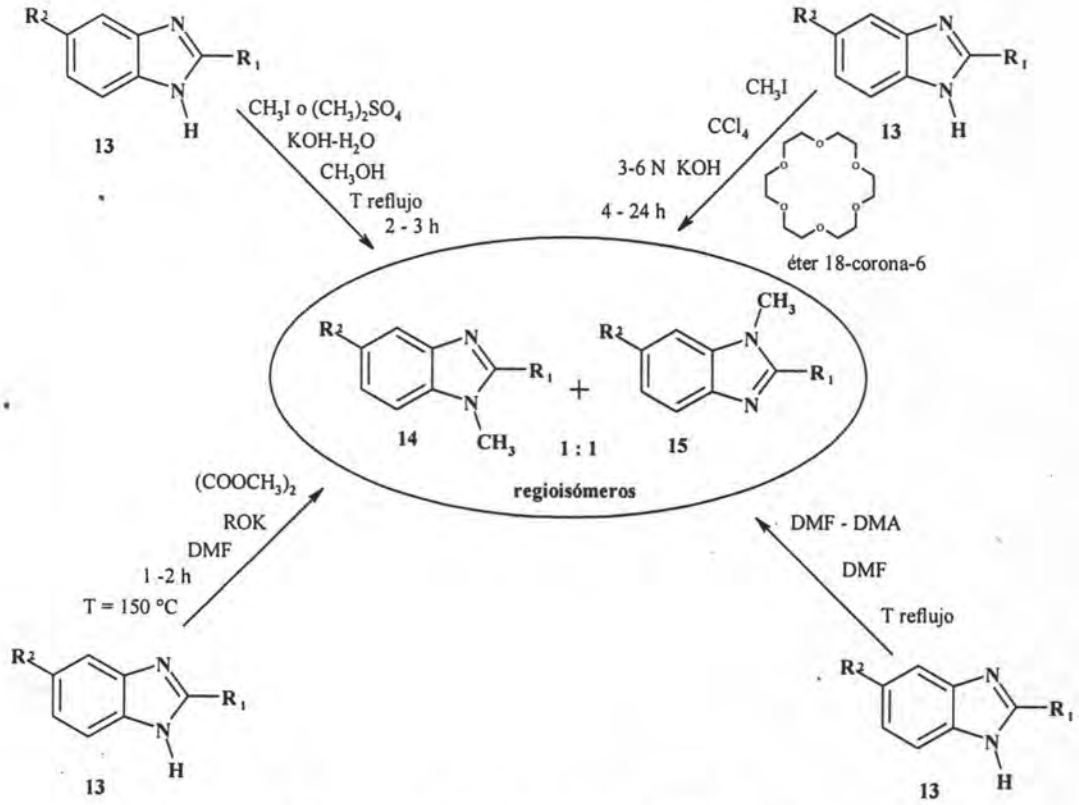
Esquema 1.5. Alquilación de 2-mercaptobencimidazoles.

1.1.3 Síntesis de *N*-alquilbencimidazoles

La síntesis de bencimidazoles *N*-alquilados[18] se ha estudiado ampliamente y existen diversos métodos para obtenerlos, entre ellos se encuentran la alquilación de bencimidazoles sin sustituyentes en posición 1 o bien a partir de derivados de *o*-nitroanilinas, *o*-nitroacetanilidas u *o*-nitroclorobencenos como se describe a continuación.

1.1.3.1 A partir de bencimidazoles

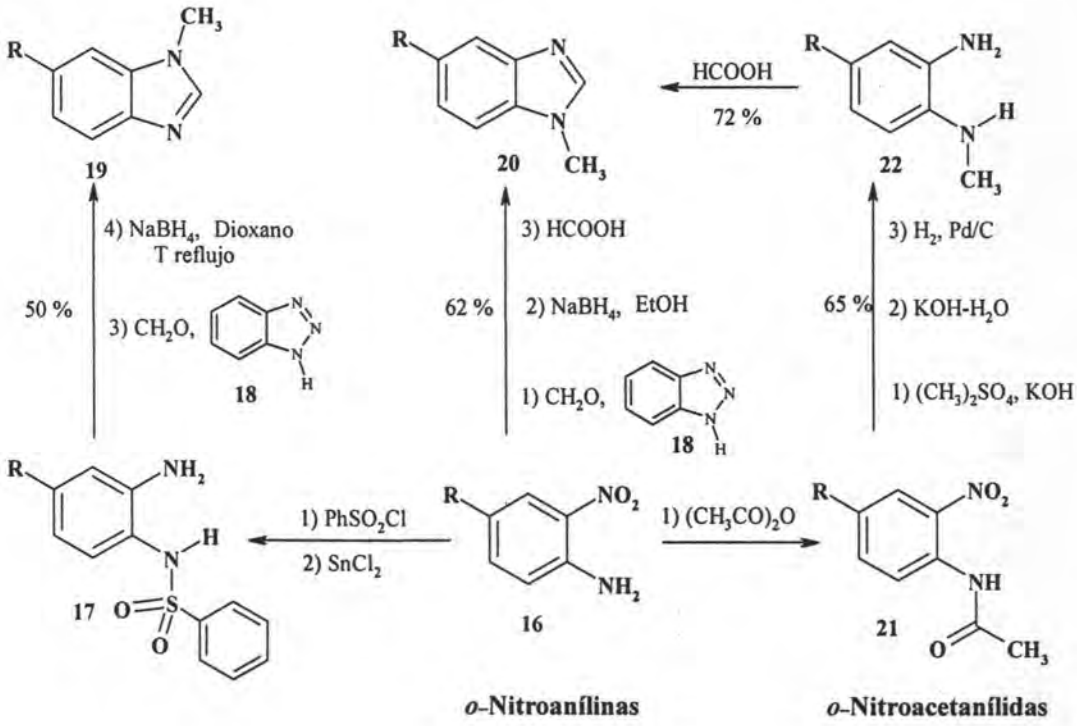
Entre los reactivos que más se han empleado para la alquilación de bencimidazoles están el sulfato de dimetilo[20] [$(CH_3)_2SO_4$]; yoduro de metilo[7,13,20,42] (CH_3I), solo o con catalizadores de transferencia de fase, y el dimetilacetal de la dimetilformamida (DMFDMA), solo o en presencia de alcóxidos y oxalatos.[41] Cuando se emplean estos métodos alquilantes en aquellos bencimidazoles con sustituyentes en el anillo bencénico, se generan mezclas de regioisómeros (1:1).



Esquema 1.6. *N*-alquilación de bencimidazoles

1.1.3.2 A partir de *o*-nitroanilinas y *o*-nitroacetanilidas

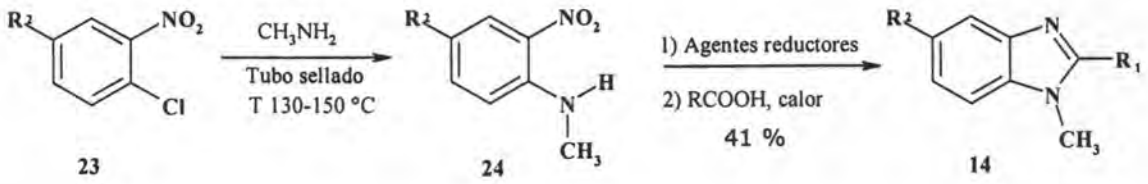
Los métodos anteriores generan mezclas de isómeros que pueden ser difíciles de separar, no obstante existen métodos que ofrecen la ventaja de producir solo uno de los dos isómeros bencimidazólicos. Tal es el caso de las *o*-nitroanilinas (**16**) en las que se protege el grupo amino con cloruro de tosilo, se reduce el grupo nitro y mediante el uso de benzotriazoles[20] (**18**), formaldehido y borohidruro de sodio se genera el bencimidazol sustituido en 6 (**19**). Por otro lado para generar el isómero en 5 se trata a **16** directamente con benzotriazol y formaldehido, seguido de borohidruro de sodio y ácido formico para formar a **20**. Este último también puede generarse a partir de **16** y otros agentes químicos diferentes a los anteriores como lo muestra el **Esquema 1.7**.



Esquema 1.7. *N*-alquilación de bencimidazoles a partir de *o*-nitroanilinas u *o*-nitroacetanilidas.

1.1.3.3 A partir de *o*-nitroclorobencenos

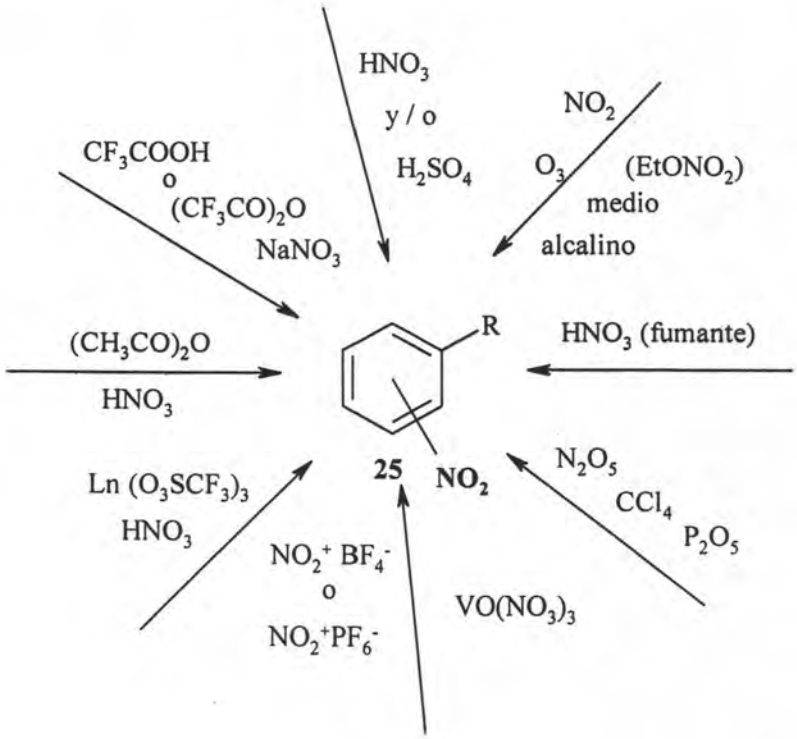
Otro método para la síntesis de *N*-alquilbencimidazoles consiste en tratar a los *o*-nitroclorobencenos[7,20] (comerciales) con alquilaminas a 130-150 °C, en vasos reactores sellados, durante un intervalo de tiempo entre 2-4 h; efectuándose la sustitución nucleofílica arómatica del grupo cloro por la alquilamina deseada. Después de una reducción del grupo nitro, seguida de una ciclocondensación elegida, se obtienen los *N*-alquilbencimidazoles esperados.



Esquema 1.8. *N*-alquilación de bencimidazoles a partir de *o*-nitroclorobencenos.

1.2 Nitraciones Aromáticas

La nitración es uno de los métodos más importantes para la introducción de sustituyentes en compuestos aromáticos, lo que facilita su funcionalización. Existe una gran variedad de reactivos para nitrar compuestos aromáticos entre los que destacan mezclas de ácido nítrico con ácidos minerales o anhídridos,[45,46] ésteres del ácido nítrico en medios alcalinos,[48] sales de iones nitronio solas o en presencia de ácidos sulfónicos,[49-51] anhídridos del ácido nítrico en disolventes clorados,[50] catalizadores con sales de lantánidos[43,50] y dióxido de nitrógeno[44] en presencia de ozono, entre otros. La elección del método de nitración dependerá de la naturaleza del compuesto aromático, es decir, de su reactividad frente a electrófilos como el ion nitronio (NO_2^+) y su susceptibilidad a medios ácidos. La selectividad en la nitración la dará la concentración del agente nitrante puesto que es diferente para cada reactivo (**Esquema 1.9**).



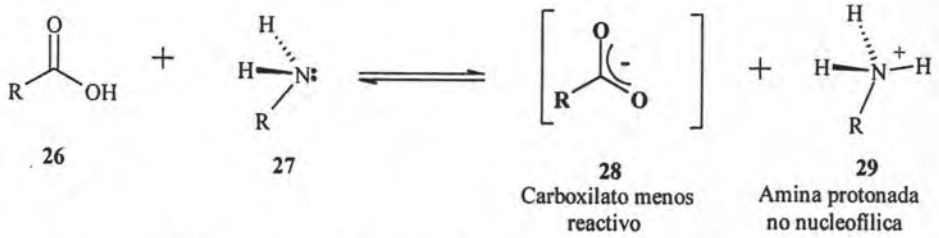
Dependiendo del grupo R

será la elección del método

Esquema 1.9 Algunos métodos de nitración para compuestos aromáticos.

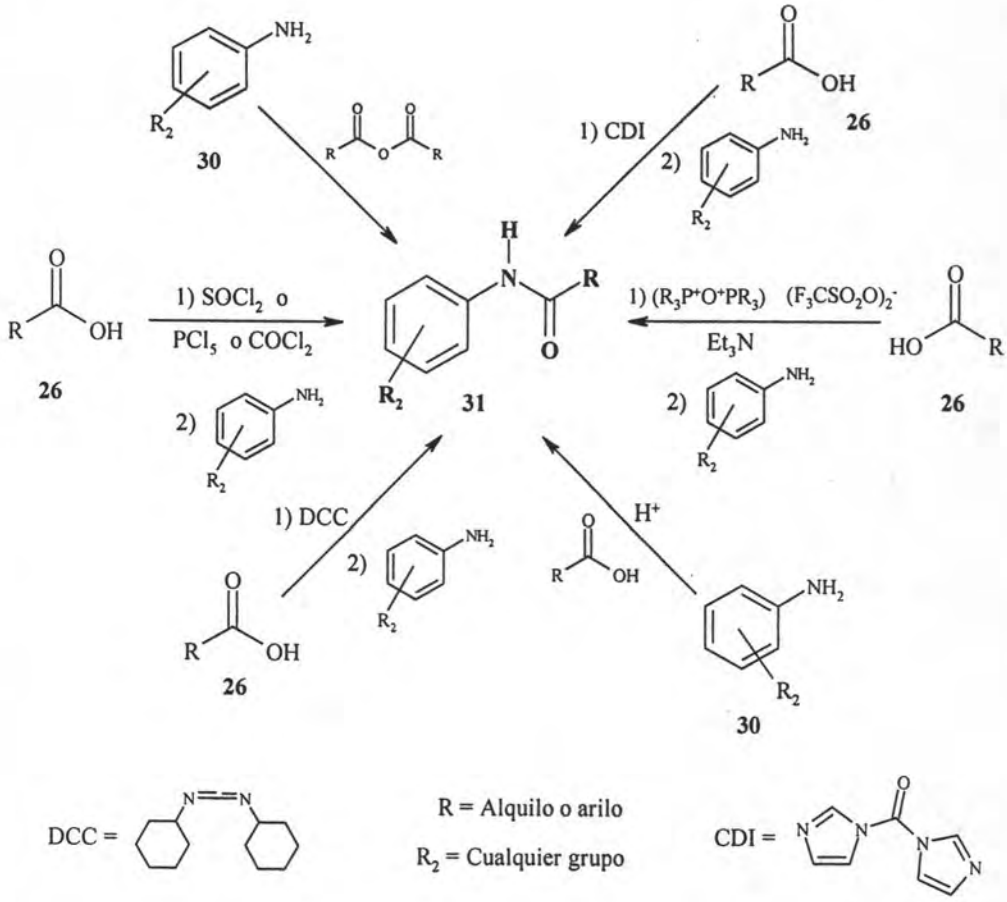
1.3 Síntesis de carboxamidas

Las carboxamidas son un grupo importante de compuestos que se encuentran en sistemas biológicos (proteínas) o en la estructura de diversos fármacos. Estas suelen obtenerse de la combinación de ácidos carboxílicos y aminas, no obstante resulta complicado sintetizarlas directamente a partir de la mezcla de ellos, por los equilibrios ácido-base que llevan a cabo.



Esquema 1.10. Equilibrio ácido-base entre un ácido carboxílico y una amina.

El problema anterior se puede evitar utilizando una forma más activa del ácido carboxílico como es el caso de los anhídridos y halogenuros de ácido, o utilizar agentes que forman aductos inestables[47,52-56] *in situ* con el ácido y hacerlos reaccionar después con las aminas deseadas. A continuación se presentan algunos ejemplos (**Esquema 1.11**).



Esquema 1.11. Métodos de síntesis de carboxamidas.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Entre los principales problemas de salud pública que enfrenta México, se encuentran las parasitósis gastrointestinales, provocadas por helmintos y protozoarios. El control de estas enfermedades se ha realizado con fármacos de diversas estructuras,[11,12] entre los que destacan los bencimidazoles, como el albendazol y mebendazol y los nitroimidazoles, como la nitazoxanida y el metronidazol. Sin embargo, a pesar de las cualidades de estos compuestos, se empieza a observar ya la resistencia de parásitos gastrointestinales a fármacos de este tipo. Por lo tanto, es necesaria la obtención de información básica sobre los requerimientos estructurales de los principios activos que se utilizan contra protozoarios y helmintos.

CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO

Para el diseño de los compuestos finales de este trabajo, se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones:

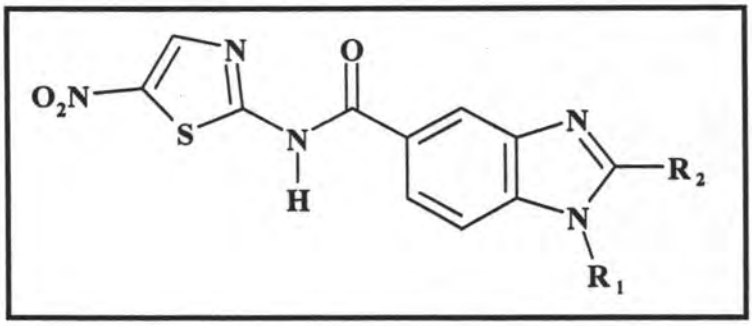
Dado que el nitrógeno de la posición 1 de los bencimidazoles se ha reemplazado por el grupo metilo, conservándose la actividad antiparasitaria y que el reemplazo isostérico de tal posición por un oxígeno la disminuye, los compuestos diseñados tienen en posición 1 N-H o N-CH_3.

Para observar la influencia en la actividad antiparasitaria de grupos electroatractores y electrodonadores, se colocaron en la posición 2 del anillo los grupos: -SCH_3 (electrodonador) y CF_3 (electroatractor). Estos dos grupos se propusieron por estar presentes en el triclabendazol[37] (fasciolicida de elección) y en los bencimidazoles trifluorometilados, cuya actividad ya ha sido demostrada.[14]

Por otro lado, se ha observado que los bencimidazoles sustituidos en posición 5 por diferentes carboxamidas presentan actividad biológica, por ello se propone un enlace carboxamida en la posición 5 de los compuestos diseñados. La carboxamida elegida fue el grupo 5-nitrotiazolilo por la actividad biológica que éste le confiere a la nitazoxanida.

Con base en las observaciones anteriores, los compuestos diseñados en esta tesis se muestran en la **Tabla 3.1**.

Tabla 3.1 *N*-(5-Nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazoles-5-carboxamidas-2-sustituidas diseñadas y sintetizadas en esta tesis



COMPUESTO	R_1	R_2	NOMBRE
32	H	CF_3	*N*-(5-Nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida.
33	H	SCH_3	2-(Metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida.
34	CH_3	CF_3	1-Metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida.
35	CH_3	SCH_3	1-Metil-2-(metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida.

3. OBJETIVO

Objetivo General.

- Sintetizar una serie de *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas 2-sustituidas con grupos de diferente polaridad, por métodos sencillos y a partir de materias primas accesibles (**Tabla 3.1**).

Objetivo Particular.

- Obtener los ácidos 1*H*-bencimidazol-5-carboxílicos a partir de las o-fenilendiaminas correspondientes.

- Realizar la condensación de los ácidos 1*H*-bencimidazol-5-carboxílicos correspondientes y el 2-amino-5-nitrotiazol para obtener las *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas 2-sustituidas diseñadas.

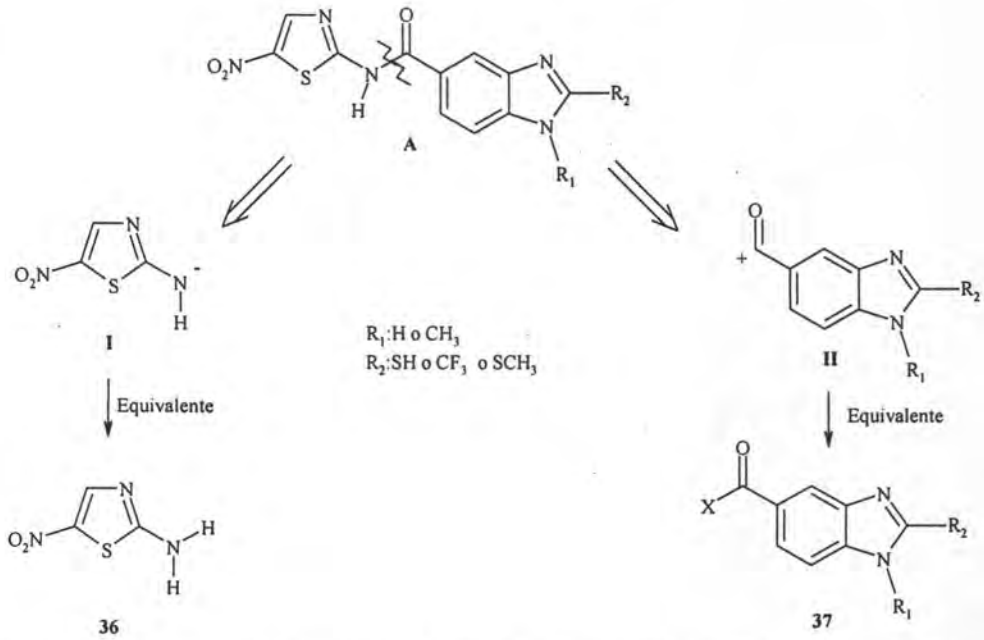
4. METODOLOGÍA

Esta sección se inicia con un análisis retrosintético de los compuestos finales que justifica las materias primas e intermediarios empleados en la obtención de éstos. Posteriormente se da una descripción escrita y esquemática de la síntesis química realizada.

4.1 Retrosíntesis química.

La retrosíntesis es una herramienta muy útil para conocer los materiales de partida cuando se desean sintetizar moléculas grandes o con muchos grupos funcionales; con ella se pueden hacer desconexiones en la molécula deseada generando así compuestos más simples. Por ello se considera importante mencionar el análisis retrosintético realizado en los compuestos finales.

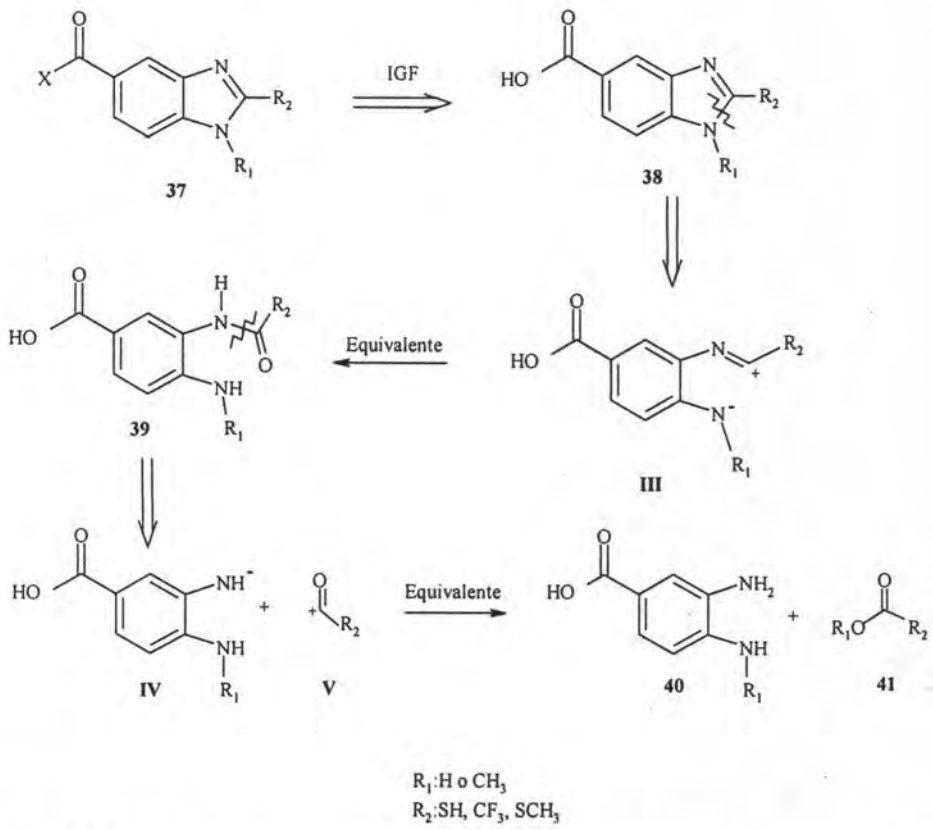
Las moléculas finales son los derivados *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas-2 sustituidas con la siguiente fórmula general (**A**):



Esquema 4.1 Desconexión retrosintética de los derivados *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas-2 sustituidas.

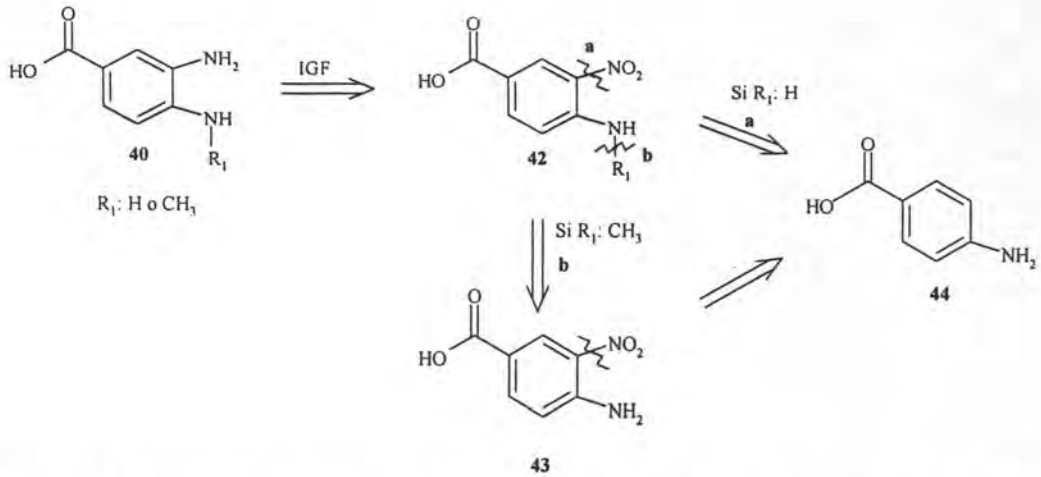
La primera desconexión se realizó en el enlace carboxamida lo que generó dos sintones que ofrecieron intermediarios más fáciles de obtener. Por un lado, el sintón **I** tuvo como equivalente sintético al 2-amino-5-nitrotiazol (**36**) que se adquirió comercialmente, y por otro lado el sintón **II** cuyo equivalente sintético fueron los cloruros 5-carbonil-1*H*-bencimidazoles-1,2 sustituidos (**37**) que habría que sintetizar (**Esquema 4.1**).

En la estructura general **37** de los bencimidazoles se realizó un intercambio de grupo funcional: (X→ OH)[58] halogenuro de acilo por un ácido carboxílico (**38**). Esta estructura se desconectó en la cara "a "del anillo de imidazol y formó el sintón **III** que dio lugar al intermediario **39**. Este a su vez se desconectó en el enlace amida para dar los sintones **IV** y **V**. El primero fue equivalente a los derivados de las *o*-fenilendiaminas-1,5-sustituidas (**40**) y el segundo a los ácidos o ésteres metílicos correspondientes (**41**). (**Esquema 4.2**)



Esquema 4.2 Retrosíntesis de los derivados ácidos 1*H*-bencimidazoles-1,2-sustituidos-5-carboxílicos.

En la retrosíntesis de los materiales de partida (**40**), primero se realizó un intercambio de grupo funcional de la posición 3, grupo amino por grupo nitro ($NH_2 \rightarrow NO_2$);[58] esto fue porque no sería posible introducir directamente un grupo amino en esa posición, sin embargo sí es posible introducir un grupo nitro que seguido de una reducción da el producto deseado. Este cambio generó dos posibilidades: por un lado se desconectó el grupo nitro para obtener el ácido 4-aminobenzoico (**44**) que se adquirió comercialmente y por otro lado, también se desconectó R_1 antes de desconectar el grupo nitro llevando a la misma materia prima (**44**) (**Esquema 4.3**).

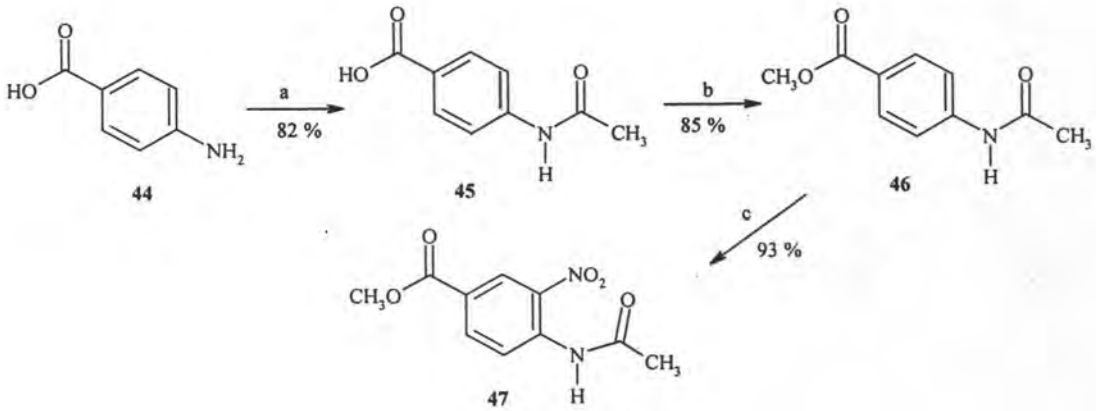


Esquema 4.3 Retrosíntesis de las materias primas de los derivados ácidos 1*H*-bencimidazoles-1,2-sustituidos-5-carboxílicos.

4.2 Síntesis química

Para la síntesis de los compuestos **32, 33, 34** y **35** se realizaron las reacciones que se muestran en los **Esquemas 4.4-4.11**.

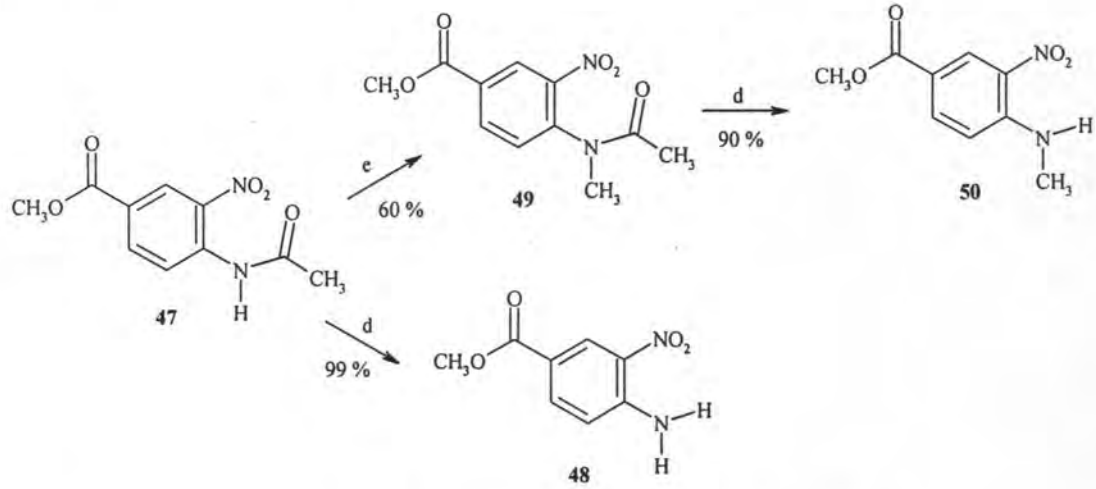
La síntesis se inició con la acetilación del ácido 4-aminobenzoico (**44**) empleando anhídrido acético como agente acilante, con ello se obtuvo el ácido 4-acetamidobenzoico (**45**). Posteriormente, **45** se esterificó con sulfato de dimetilo[57] usando dimetilformamida como disolvente y dio el 4-acetamidobenzoato de metilo (**46**); este último a su vez se sometió a una reacción de nitración con mezcla sulfonítrica y generó el 4-acetamido-3-nitrobenzoato de metilo (**47**) (**Esquema 4.4**).



Donde: (a) $(CH_3CO)_2O$; (b) $(CH_3)_2SO_4/NaHCO_3/DMF$; (c) H_2SO_4/HNO_3.

Esquema 4.4 Síntesis de materias primas.

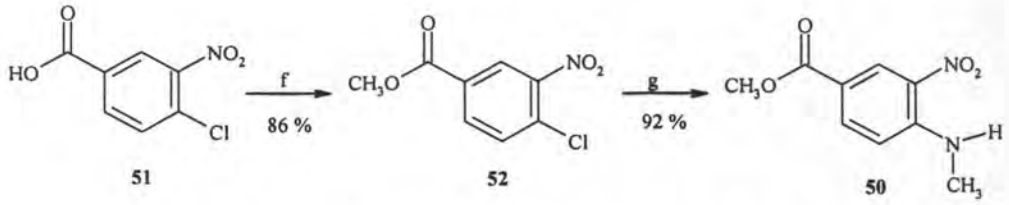
El compuesto **47** se utilizó como materia prima en dos rutas sintéticas diferentes para la obtención de los compuestos finales. Por un lado, **47** se disolvió en una solución metanólica de hidróxido de sodio para hidrolizar el grupo acetamido y formar el 4-amino-3-nitrobenzoato de metilo **(48)**; materia prima para los compuestos **32** y **33** (**Esquema 4.5**). Por otro lado, **47** se trató con una mezcla de hidróxido de potasio y sulfato de dimetilo para metilar el grupo acetamido, lo que produjo el 4-[acetil(metil)amino]-3-nitrobenzoato de metilo (**49**); que al igual que **48** se hidrolizó para dar el 4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (**50**), que fue materia prima de los compuestos **34** y **35** (**Esquema 4.5**).



Donde: (d) $KOH/MeOH/H_2O$ (e) $(CH_3)_2SO_4/NaOH/Acetona$.

Esquema 4.5 Síntesis de materias primas.

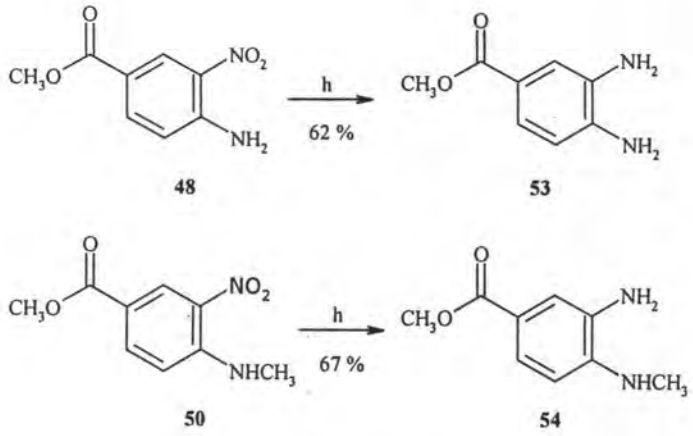
Un método alterno para la síntesis de **50** fue tratar el ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico comercial (**51**), en una esterificación con sulfato de dimetilo y bicarbonato de sodio para obtener el 4-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (**52**), y después, este último someterlo a una reacción de sustitución nucleofílica aromática con clorhidrato de metilamina, lo que formó el compuesto **50** (**Esquema 4.6**).



Donde: (f) $(CH_3)_2SO_4/NaHCO_3/DMF$; (g) $CH_3NH_2{\cdot}HCl/K_2CO_3$/glima.

Esquema 4.6 Método de síntesis alterno para el compuesto **50**.

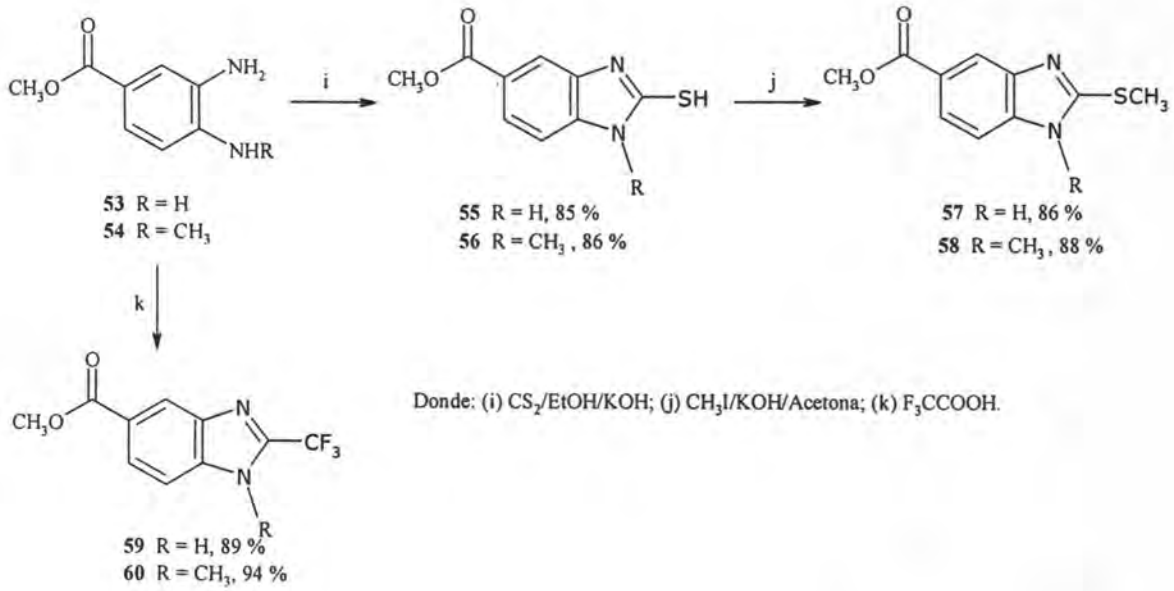
Los compuestos **48** y **50** se sometieron a la reducción catalítica del grupo nitro empleando hidrógeno y paladio adsorbido sobre carbono como catalizador, dando con esto el 3,4-diaminobenzoato de metilo (**53**) y el 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (**54**) respectivamente (**Esquema 4.7**).



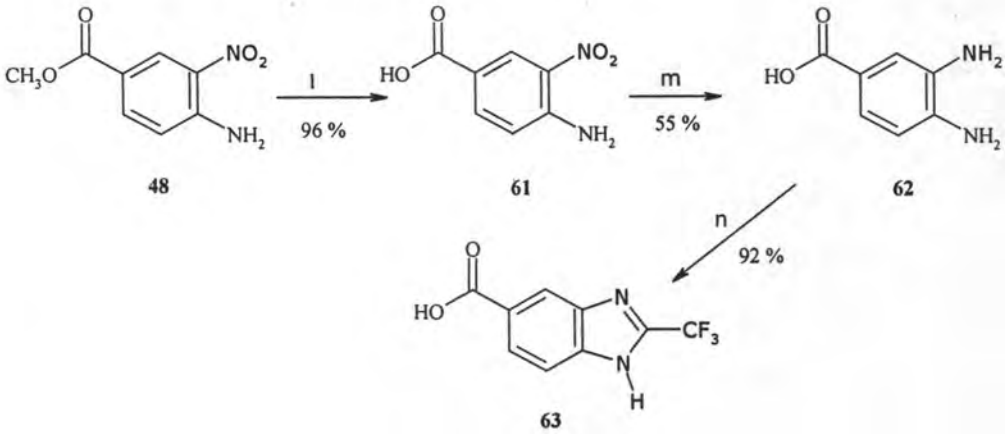
Donde: (f) H_2 Pd/C 5 %.

Esquema 4.7 Reducción catalítica de los compuestos **48** y **50**.

Los compuestos **53** y **54** se sometieron a dos diferentes reacciones de ciclocondensación. La primera se llevo a cabo con disulfuro de carbono, etanol e hidróxido de potasio y se obtuvieron los compuestos: 2-(mercapto)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**55**) y el 1-metil-2-(mercapto)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**56**) (**Esquema 4.8**). Una reacción de *S*-metilación de **55** y **56** con yoduro de metilo, potasa y etanol llevó al 2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**57**) y al 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**58**), respectivamente (**Esquema 4.8**). La segunda se llevó a cabo con ácido trifluoroacético y dio el 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**59**) y el 1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**60**), respectivamente (**Esquema 4.8**). Para esta última se exploró una segunda alternativa que consistió en hidrolizar el grupo éster de **48** con potasa en metanol para formar el ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (**61**), después reducir el grupo nitro mediante hidrogenación catalítica para obtener el ácido 3,4-diaminobenzoico (**62**) y finalmente tratar a este último con una solución de ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético para dar el ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**63**) (**Esquema 4.9**).



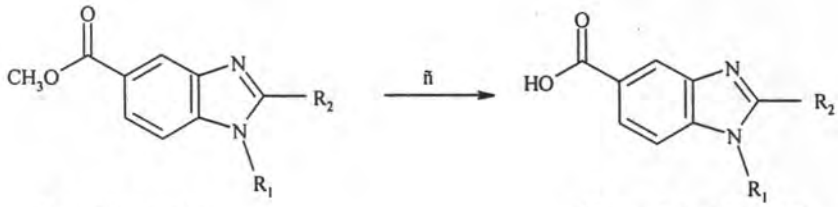
Esquema 4.8 Síntesis de intermediarios bencimidazólicos.



Donde: (l)KOH/MeOH/H_2O; (m) H_2 Pd/C; (n) $F_3CCOOH/HCl/H_2O$.

Esquema 4.9 Síntesis alterna del ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxílico.

Los ésteres **57**, **58**, **59** y **60** se sometieron a una hidrólisis básica con potasa en metanol y se obtuvieron los ácidos: 2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5- carboxílico (**64**), 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**65**), 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**63**) y el 1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**66**), respectivamente (**Esquema 4.10**).



59 R_1 = H, R_2 = CF_3
57 R_1 = H, R_2 = SCH_3
58 R_1 = CH_3, R_2 = SCH_3
60 R_1 = CH_3, R_2 = CF_3

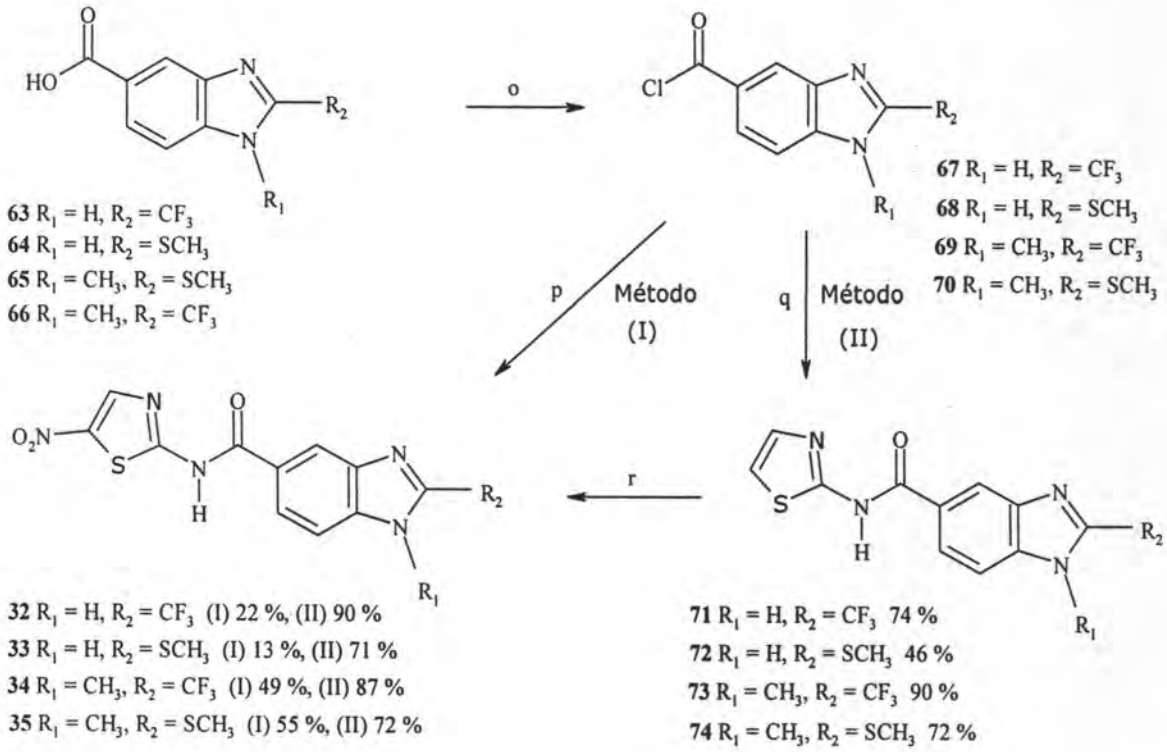
63 R_1 = H, R_2 = CF_3 80 %
64 R_1 = H, R_2 = SCH_3 82 %
65 R_1 = CH_3, R_2 = SCH_3 95 %
66 R_1 = CH_3, R_2 = CF_3 83 %

Donde: (ñ)KOH/MeOH/H_2O.

Esquema 4.10 Hidrólisis básica de los 1*H*-bencimidazoles-5-carboxilatos de metilo 2 sustituidos.

Estos ácidos carboxílicos se trataron con cloruro de tionilo en benceno o tolueno para generar los cloruros de ácido correspondientes (**67**, **68**, **69** y **70**); que sin ser aislados, se hicieron reaccionar con 2-amino-5-nitrotiazol para obtener **32**, **33**, **34** y **35**, respectivamente.

Como método alterno los compuestos **67**, **68**, **69** y **70** se trataron con 2-aminotiazol para obtener las carboxamidas correspondientes (**71**, **72**, **73** y **74**) que después se nitraron con una mezcla sulfonítrica para dar los compuestos finales deseados. Con este último método se mejoraron los rendimientos de los compuestos y se facilitó la purificación de los mismos (**Esquema 4.11**).



Donde: (o) $SOCl_2/C_6H_6$ o $CH_3C_6H_5$; (p) 2-amino-5-nitrotiazol/THF/Et_3N; (q) 2-aminotiazol/$NaHCO_3$/acetona (r) H_2SO_4/HNO_3.

Esquema 4.11 Síntesis de *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas-2-sustituidas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Síntesis química

De acuerdo con el análisis retrosintético (sección **4.1**), la síntesis se enfocó inicialmente en la preparación de las materias primas (compuestos **53** y **54**, **Esquemas 4.4-4.7**) a partir de **44**; luego desde de ellas se obtuvieron los ácidos carboxílicos 1*H*-bencimidazoles-1,2 sustituidos mediante diferentes ciclocondensaciones, y finalmente estos últimos se condensaron con el 2-amino-5-nitrotiazol para obtener los compuestos deseados.

5.1.1 Materias primas

En la retrosíntesis se encontró que a partir de **44** debía introducirse un grupo nitro en posición 3 del anillo aromático. Esta reacción de sustitución electrofílica aromática sería favorecida por la presencia del grupo amino en 4, no obstante habría que protegerlo primero, de lo contrario éste se protonaría en el medio ácido (H_2SO_4 y HNO_3) de la reacción y esta no procedería o daría con orientación *meta* respecto al grupo amino.[50]

La síntesis química se inició entonces con la protección del grupo amino de **44** mediante una acetilación con anhídrido acético sin disolvente; ésta fue exotérmica y se realizó con agitación manual puesto que el volumen del anhídrido acético permitió solo la formación de una mezcla pastosa. Sin embargo, esto fue suficiente para generar a **45** en buen rendimiento (82%) (**Esquema 4.4**).

Posteriormente, se decidió proteger el grupo carboxilo para evitar reacciones colaterales que pudieran presentarse en las ciclocondesaciones de los 1*H*-bencimidazoles intermediarios. La esterificación elegida consistió en disolver a **45** en DMF y tratarlo con $NaHCO_3$ para desprotonar el grupo ácido y formar el ion carboxilato; después se adicionó el agente alquilante (sulfato de dimetilo) y se formó el éster metílico **46** con un buen rendimiento (85%). Este método tuvo la ventaja de evitar los equilibrios ácido-base que se presentan en las esterificaciones de Fischer donde los rendimientos se ven abatidos por tal situación[59] (**Esquema 4.4**).

El siguiente paso fue la nitración de **46** mediante una mezcla sulfonítrica *in situ,* es decir el compuesto **46** se disolvió en ácido sulfúrico concentrado entre 0-5 °C y luego se adicionó el ácido nítrico;[42,51] la reacción procedió sin problemas para dar **47** con muy buen rendimiento (93%) (**Esquema 4.4**).

El compuesto **47** se utilizó para la síntesis tanto de **53** como de **54** por medio de las técnicas **A** y **B** respectivamente.

A) Obtención del compuesto **53** a partir de **47**

Para la síntesis de **53** fue necesario desproteger el grupo amino de **47** por medio de una hidrólisis básica a una temperatura < 22 °C con la finalidad de hidrolizar quimioselectivamente el grupo acetamido, quedando intacto el éster metílico; esto fue posible gracias a la presencia del grupo nitro en posición *orto*. La hidrólisis generó al compuesto **48** en 2 h, sin la presencia de productos secundarios y con excelente rendimiento de 99% (**Esquema 4.5**).

El compuesto **48** se llevó a **53** mediante una reacción de reducción catalítica del grupo nitro con Pd/C como catalizador y una corriente de hidrógeno.[60,61] Para el caso de **53** el rendimiento crudo (una sola mancha en ccf) fue alto (95%), no obstante al aislar este compuesto y recristalizarlo (H_2O) el rendimiento se abatió considerablemente (62%) por pérdida de éste en las aguas madres (**Esquema 4.7**).

B) Obtención del compuesto **54** a partir de **47**

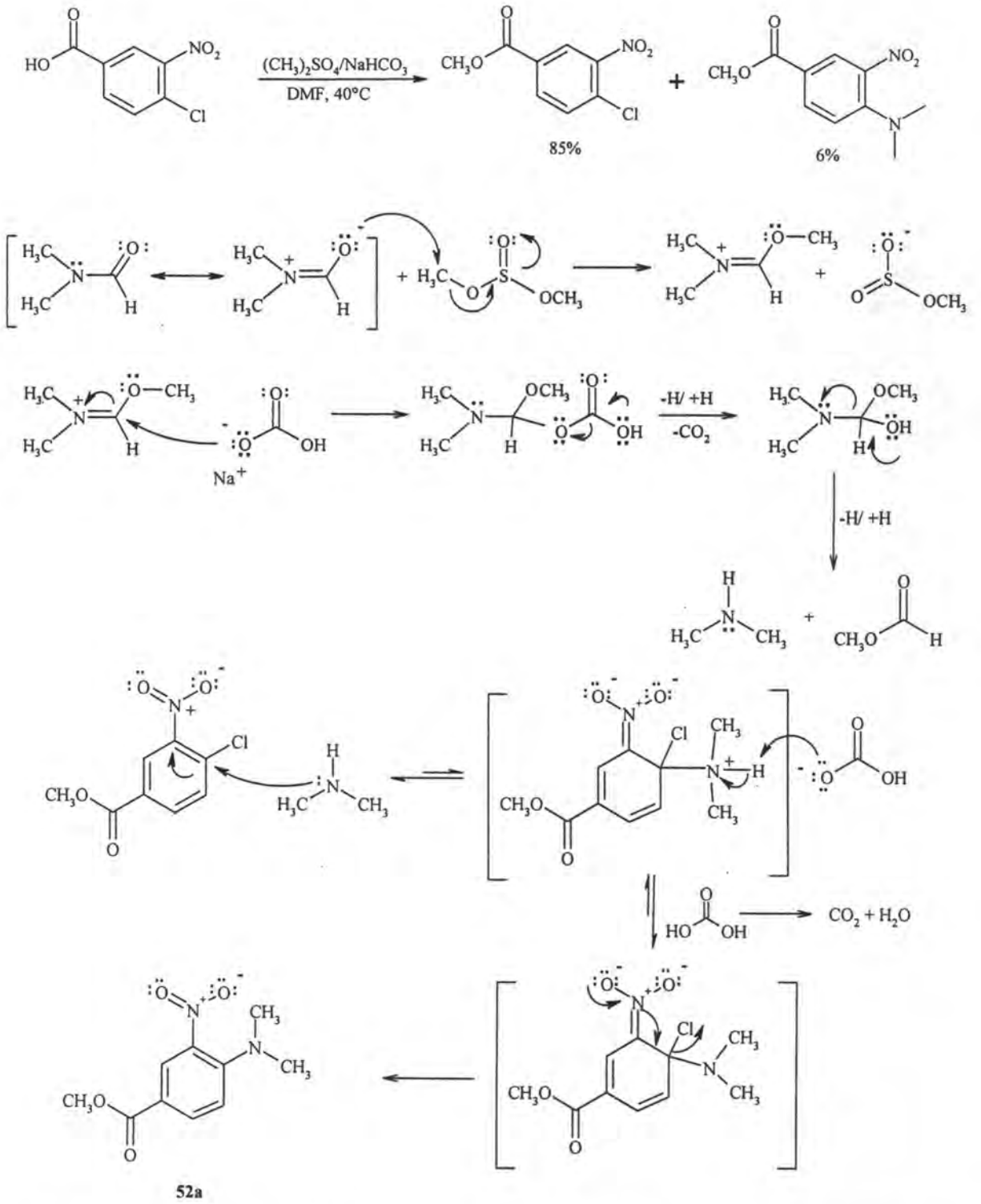
El hidrógeno del grupo acetamido de **47** presenta un pKa aproximado de 13 [62] por la presencia del grupo nitro en *orto*, por ello, este hidrógeno puede ser susceptible a participar en reacciones ácido-base en presencia de KOH. Con base en esta característica, la síntesis de **54** consistió en tratar al compuesto **47** en una reacción de metilación formando una amida terciaria a partir del grupo acetamido en él. Primero se disolvió **47** en acetona y sulfato de dimetilo manteniendo la temperatura entre 32-35 °C; después, se adicionó lentamente una disolución de hidróxido de potasio que generó el ion imiduro, éste reaccionó con el sulfato de dimetilo en una reacción S_N2

generando la amida terciaria **49** que se buscaba (**Esquema 4.5**). Lo anterior ocurrió debido a que las reacciones más rápidas son las ácido-base, por lo que fue necesario adicionar lentamente la disolución de hidróxido de potasio para controlar la velocidad de la reacción. El control de los equivalentes de KOH y la temperatura fueron fundamentales para evitar la hidrólisis del grupo acetamido, ya que como se describió en la síntesis de **48** una disolución de KOH a < 22 °C sería suficiente para hidrolizarlo. La reacción procedió en un tiempo de 3 horas con un rendimiento del 60%.

Una vez obtenido **49**, se hidrolizó en medio básico a temperatura ambiente para desproteger el grupo amino y generar al compuesto **50** con un buen rendimiento (90%) (**Esquema 4.5**). Finalmente, éste se sometió a una reducción catalítica para dar **54** con un rendimiento de producto crudo de 98.8 % (una sola mancha en ccf) y un rendimiento de recristalización de 67% perdiendo el resto del producto en las aguas madres (**Esquema 4.7**).

Alternativamente a la ruta B anterior, se encontró un método diferente para la síntesis de **50**, que consistió en adquirir comercialmente el ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (**51**), el cual se trató en una reacción de esterificación similar a la realizada con **46**. La reacción procedió sin complicaciones y con buen rendimiento (86%) dando **52** (**Esquema 4.6**). No obstante, se aisló y caracterizó un subproducto de reacción (**52a**) generado de la sustitución nucleofílica aromática del grupo Cl por la dimetilamina de la DMF (**Esquema 5.1**)

Posteriormente, el grupo Cl de **52** se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica aromática con clorhidrato de metilamina, lo que generó el nucleófilo metilamina *in situ*; éste se encuentra en estado gaseoso por eso fue necesario utilizar un reactor sellado para evitar que el reactivo escapara. La reacción anterior llevó al compuesto **50** y se encontró que las condiciones empleadas para esta reacción fueron las óptimas para obtener un solo producto con rendimientos altos: el rendimiento crudo (una sola mancha en ccf) fue del 99% y el rendimiento de recristalización de 92%.



Esquema 5.1 Propuesta mecanística del subproducto de reacción obtenido en la esterificación del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico.

Al realizar una comparación entre los dos métodos anteriores para la obtención de **50** se encontró que:

El segundo método ofreció la ventaja de obtener a **50** en una ruta sintética de dos pasos (esterificación y S_NA), con un rendimiento general de 85%, tiempos cortos de reacción y un manejo fácil de los productos; no obstante, fue necesario contar con un reactor electromecánico y con el inconveniente de su baja capacidad volumétrica, esto impidió realizar la reacción más allá de 7.2 g de materia prima, por lo que fue necesario repetir la reacción .

Por otro lado, el primer método tuvo la ventaja de no requerir equipo especial, como el reactor, pero se realizó en una ruta de síntesis de 5 pasos (acetilación, esterificación, nitración, metilación e hidrólisis), con un rendimiento general de 45% y el uso de más reactivos. Sin embargo, en este trabajo no sólo se realizó la síntesis de los 1-metilbencimidazoles, cuya materia prima fue **54**, sino que además se obtuvieron los 1*H*-bencimidazoles donde la materia prima fue **53**; por lo tanto, este método ofreció la ventaja de generar los intermediarios 1-*H* o 1-metilbencimidazoles a partir de la misma ruta y materia prima **44**.

5.1.2 BENCIMIDAZOLES INTERMEDIARIOS

Ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (63)

La síntesis de los intermediarios comenzó con la preparación de **63,** donde se trató a **53** (**Esquema 4.8**) en una reacción de ciclocondensación con dos equivalentes de ácido trifluoroacético en calentamiento a 70 °C para obtener **59**. Cabe mencionar que en esta reacción el control de la temperatura fue fundamental para la formación del producto, porque la materia prima se descompuso cuando la reacción se efectuó a mayor temperatura, debido a la ausencia de disolvente. No obstante, el rendimiento de esta reacción fue bueno (89%), pero se tuvieron muchas complicaciones con la obtención del producto, por ello se probó un método alterno.

Posteriormente, **59** se trató en una reacción de hidrólisis básica, empleando temperatura de reflujo para desproteger el grupo ácido, generando al compuesto **63** con un buen rendimiento (80%). Sin embargo, en ésta y las demás hidrólisis realizadas para los intermediarios bencimidazólicos, se utilizó más de 2 equivalentes de KOH; ya que si se empleaba una menor cantidad las reacciones no procedían en su totalidad (**Esquema 4.10**).

Además, fue importante al termino de las reacciones ajustar el pH a 5 para garantizar que los equilibrios ácido-base se desplazaran a la formación de las especies ácidas, de otro modo disminuía el rendimiento por pérdida de los productos en las aguas madres.

Método alterno para la síntesis 63

Este método alterno consistió en tratar a **48** en una hidrólisis básica similar a la de **59** para dar al compuesto **61** con un rendimiento del 96% (**Esquema 4.9**). Luego, **61** se sometió a una reducción catalítica del grupo nitro, análoga a la de **48** y **50**, dando el compuesto **62** con un rendimiento crudo (una sola mancha en ccf) de 95% y uno de recristalización de 55%; con la ventaja de que este producto puede ser adquirido comercialmente. Finalmente, **62** se sometió a una ciclocondensación con ácido trifluoroacético, agua y ácido clorhídrico y se formó el compuesto **63**. Esta reacción se realizó en un tiempo de 3 h con un rendimiento 89% sin problemas (**Esquema 4.9**).

Al comparar los métodos de síntesis para obtener **63** se encontró que ambos métodos tuvieron el mismo número de pasos en la ruta de síntesis cuando se parte de **48**. Además la formación de **59** a partir de **53** requiere más tiempo y cuidado que la formación directa de **63** a partir de **62**. Por ello el segundo método se consideró el de elección, con mejores rendimientos (92%)y un mejor manejo de la reacción. Es importante mencionar que **62** es un compuesto comercial por lo que su adquisición reduciría la ruta sintética del segundo método a un solo paso.

Ácido 1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (66)

Para la síntesis del compuesto **66** se siguió una ruta similar a la realizada en **63,** pero en este caso sólo se probó uno de los métodos; que fue tratar a **54** con ácido trifluoroacético y calentamiento a 70 °C (**Esquema 4.8**). A diferencia de **53,** esta reacción procedió sin problemas para dar el compuesto **60** con un buen rendimiento (94%) y un fácil manejo. Lo anterior se explica por la solubilidad de la materia prima **54** en el ácido trifluoroacético cuando éste llega a la temperatura deseada, mientras que en **53** no se observó la disolución de ésta. Posteriormente, **60** se llevó a **66** por medio de la desprotección del grupo ácido mediante una reacción de hidrólisis, análoga a la de **59**, con buen rendimiento (83%) y sin problemas (**Esquema 4.10**).

2-(Mercapto)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxilato de metilo (55) y 1-metil-2-(mercapto)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (56)

La síntesis de los 2-mercaptobencimidazoles **55** y **56** se llevaron a cabo mediante la ciclocondensación de **53** ó **54,** con disulfuro de carbono en etanol e hidróxido de potasio a 50 °C (**Esquema 4.8**). Estas reacciones se lograron con buenos rendimientos (85% y 86%, respectivamente), un fácil manejo de los productos y tiempos de reacción muy cortos. El exceso de equivalentes de KOH y CS_2 y la disminución del disolvente (EtOH) hizo que los tiempos de reacción se redujeran a tan solo 30 min en comparación con los reportados en la literatura.[37,42] Es importante ajustar el pH a 6 al final de la reacción para desplazar el equilibrio ácido-base a la especie protonada que en ambos casos correspondió al tiol. La principal característica de estas reacciones es que proceden vía la formación de un xantato[63] formado entre el EtOH, KOH y el CS_2, no obstante la adición de los reactivos es indistinta ya que pueden adicionarse primero los tres mencionados y después la diamina (**53** ó **54**) o viceversa sin alterarse los productos de reacción.

2-(Metiltio)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxilato de metilo (57) y 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (58)

Para la síntesis de los compuestos **57** y **58** se trataron por separado a **55** y **56** en reacciones de metilación, con yoduro de metilo en acetona y una disolución de hidróxido de potasio, ambas reacciones dieron con buenos rendimientos del 86% y 88%, respectivamente (**Esquema 4.8**). En el de caso de **57** fue muy importante el control tanto de temperatura como de equivalentes de KOH y CH_3I; porque el hidrógeno de la posición 1 del bencimidazol también era susceptible de participar, al igual que el hidrógeno del grupo tiol en 2, en reacciones ácido-base. Sin embargo el pKa del tiol es menor que el del hidrógeno de la posición 1, lo que favoreció la formación del tiolato que atacó luego al yoduro de metilo mediante una reacción de tipo S_N2 y formó el compuesto buscado. Para el caso de **58** el control de la temperatura y los equivalentes de reactivos no fueron tan importantes puesto que la posición 1 del bencimidazol estaba protegida por un grupo metilo y el único lugar susceptible a reaccionar era el del grupo tiol en 2.

Es importante mencionar que para la síntesis de **57** y **58** fue necesario mantener protegidos los grupos ácidos en 5, para evitar que la reacción de metilación se presentara en ellos, en lugar de darse en los tioles correspondientes. Con esto se explica por qué se esterificó la materia prima **46** al inició de la síntesis.

Ácido 2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxílico (64) y ácido 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (65)

Los compuestos **57** y **58** se convirtieron a **64** y **65** respectivamente, mediante la hidrólisis básica del grupo éster similar a la realizada en el caso de **59**. Los rendimientos de estas reacciones fueron buenos (82% y 95%, respectivamente) y el manejo de los productos fue similar a las hidrólisis anteriores (**Esquema 4.10**).

5.1.3 PRODUCTOS FINALES

De acuerdo con la retrosíntesis, una vez obtenidos los intermediarios ácidos bencimidazoles (**63**, **64**, **65**, **66**), había que convertirlos en intermediarios más reactivos, para condensarlos con el 2-amino-5-nitrotiazol y obtener así los productos buscados. Por ello se decidió preparar los correspondientes cloruros de acilo, que son intermediarios más reactivos y son precursores de otros derivados de ácido más estables como: anhídridos, ésteres y carboxamidas.

5.1.3.1 A partir de 2-amino-5-nitrotiazol

La síntesis de los productos finales comenzó con la preparación de los cloruros de ácido **67**, **68**, **69** y **70** formados a partir de los derivados ácidos bencimidazólicos **63**, **64**, **66** y **65**, respectivamente y cloruro de tionilo, usando como disolvente benceno o tolueno en temperatura de reflujo por varias horas (4-6 h) (**Esquema 4.11**). Todas estas reacciones fueron seguidas por ccf en las que las alícuotas tomadas de las reacciones se mezclaron con metanol y bicarbonato de sodio para formar los ésteres metílicos correspondientes ya conocidos. El término de las reacciones se comprobó cuando aparecía una sola mancha coincidente con el R_f de los esteres metílicos sin la presencia de aquella que coincidiera con la del ácido.

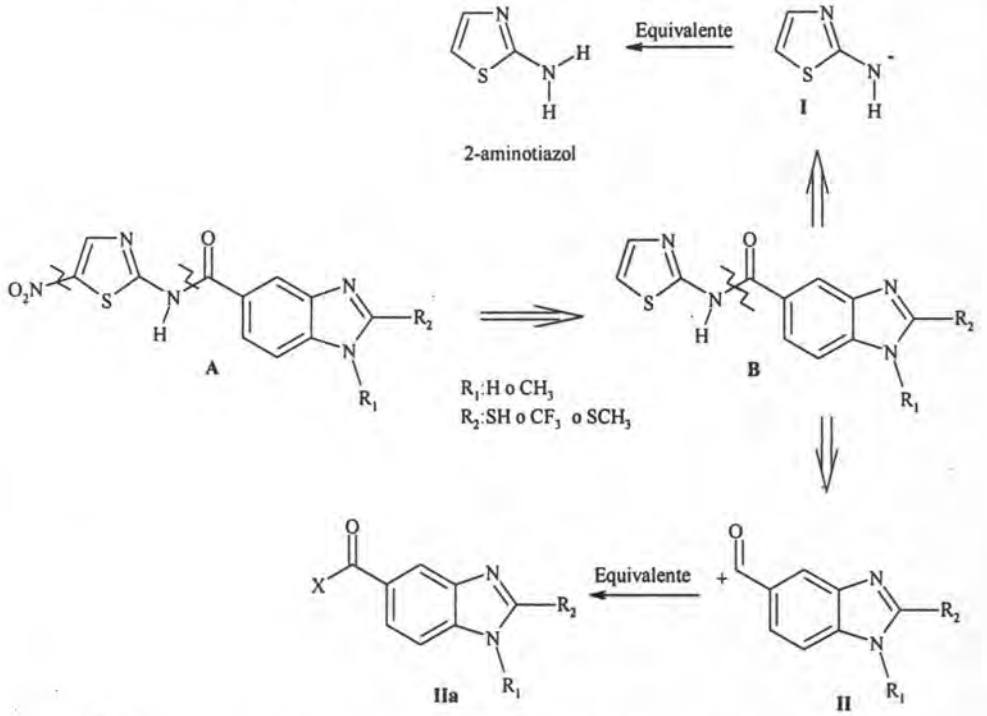
Una vez obtenidos los cloruros de ácido el manejo de las reacciones fue el mismo en los cuatro casos; este consistió en eliminar el disolvente y los restos de cloruro de tionilo mediante destilaciones repetidas a presión reducida con el mismo disolvente.

El siguiente paso fue mezclar por separado **67**, **68**, **69** y **70** con una cantidad equimolar de 2-amino-5-nitrotiazol en THF y usando un ligero exceso de trietilamina entre 60-70 °C, lo que formó los compuestos **32**, **33**, **34** y **35**. Los resultados obtenidos de estas reacciones fueron materiales resinosos, difíciles de manipular, cuya principal característica fue su baja solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos. Los métodos de recristalización para estos productos resinosos resultaron inútiles, excepto para **35**, porque la presencia de varias manchas en ccf persistían después de la recristalización; además, este método de purificación se vio limitado por la baja solubilidad de dichos productos.

Para el caso de **35** la recristalización fue el mejor método de purificación, en el cual el par de disolventes ideal fue DMF-H_2O (80:20); mientras que para los otros tres compuestos finales la cromatografía en columna fue el método de elección a pesar de los problemas ya mencionados de solubilidad. Los rendimientos obtenidos de los compuestos anteriores oscilaron entre 10-55%.

Por los problemas presentados en la obtención de los cuatro compuestos finales se buscó un método alterno que ofreciera mejores rendimientos y menores dificultades en la manipulación de los productos crudos. Para ello se analizó nuevamente la estructura general **A** de los compuestos finales, propuesta en el inicio de la retrosíntesis (**Esquema 4.1**), en la cual la primera desconexión se había hecho en el enlace carboxamida; no obstante, también era posible desconectar el grupo nitro antes de la desconexión en la amida.

Por lo anterior, al realizar la desconexión del grupo nitro en la estructura **A** se generó el sintón que dio lugar a los intermediarios *N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas 2-sustituidas (**B**). Luego se desconectó el enlace carboxamida generando dos sintones: el primero conduce a la materia prima 2-aminotiazol, producto comercial y el segundo a los halogenuros de ácido de los bencimidazoles (**Esquema 5.2**).



Esquema 5.2 Desconexión alternativa en la retrosíntesis de los derivados *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas 2-sustituidas.

5.1.3.2 A partir de 2-aminotiazol

Así, la síntesis de los productos finales (**32**, **33**, **34**, **35**) se probó alternativamente mediante la condensación de los cloruros de ácido (**67**, **68**, **69** y **70**) con 2-aminotiazol en presencia de bicarbonato de sodio y acetona como disolvente, lo que generó los compuestos **71**, **72**, **73** y **74**, respectivamente (**Esquema 4.11**). Estos intermediarios se obtuvieron en buenos rendimientos (46-90%) y con un manejo más fácil de los productos, en comparación con sus análogos nitrados.

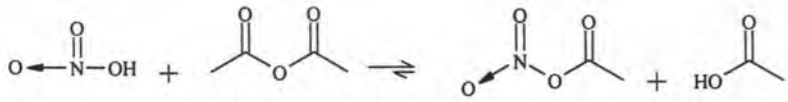
Una vez obtenidas las carboxamidas anteriores, el último paso sería la nitración quimioselectiva del anillo de tiazol en posición 5. Para ello se probaron dos métodos de nitración empleando a **71** como compuesto modelo.

I. El primer método consistió en disolver a **71** en anhídrido acético y adicionar lentamente ácido nítrico fumante a temperatura ambiente y luego subir la temperatura a 30-40 °C. Este método generó un solo producto con un R_f mayor que el esperado, probablemente por la acetilación del nitrógeno de la posición 3 del bencimidazol. Este producto sin ser aislado, se sometió a calentamiento en presencia de agua lo que generó un nuevo producto con un R_f igual al deseado. Esta reacción condujo a **32** con un buen rendimiento (72%) y un manejo fácil del producto.

II. El segundo método de nitración consistió en tratar al compuesto **71** en una mezcla sulfonítrica, donde **71** se disolvió en ácido sulfúrico y se adicionó lentamente a <5 °C una cantidad equimolar de ácido nítrico concentrado. Esta reacción generó el producto deseado con buen rendimiento (90%) y un fácil manejo del producto crudo.

De acuerdo con los resultados obtenidos de los dos métodos de nitración arriba mencionados se encontró que las principales diferencias fueron:

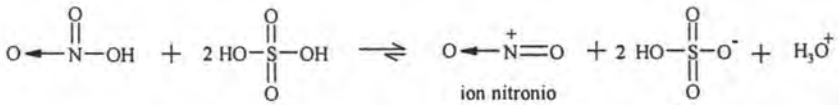
a) En el primer método el agente nitrante fue el nitrato de acetilo ($AcONO_2$) cuya concentración debió ser baja y por eso fue necesario aumentar la temperatura para favorecer su formación.



nitrato de acetilo

b) La presencia de anhídrido acético en el primer caso aciló la posición 3 del bencimidazol debido a que el nitrógeno en ella tiene carácter básico y para obtener el producto deseado fue necesario hidrolizar el producto acetilado formado.

c) En el segundo método el agente nitrante fue el ion nitronio (NO_2^+) donde la ionización del ácido nítrico se da completamente, es decir la concentración de este ion es grande; lo que hace necesario trabajar a bajas temperaturas (0-5 °C) para disminuir su velocidad de reacción.



ion nitronio

d) El control de los equivalentes de ácido nítrico, en el segundo caso, fue fundamental para evitar la nitración del anillo bencénico del bencimidazol y favorecer solamente la nitración del tiazol.

e) El rendimiento del segundo método (90%) fue mayor que el primero(72%).

De acuerdo con las observaciones anteriores se decidió utilizar la mezcla sulfonítrica como agente nitrante para los compuestos restantes (**72**, **73** y **74**); los productos obtenidos de estas reacciones correspondieron a los esperados (**33**, **34**, **35**, respectivamente) y con buenos rendimientos (70-90%) (**Esquema 4.11**).

5.1.3.3. Comparación de métodos en la obtención de los productos finales

A continuación se presenta una comparación de los dos métodos utilizados en la obtención de los compuestos finales: I) a partir de 2-amino-5-nitrotiazol y II) a partir de 2-aminotiazol.

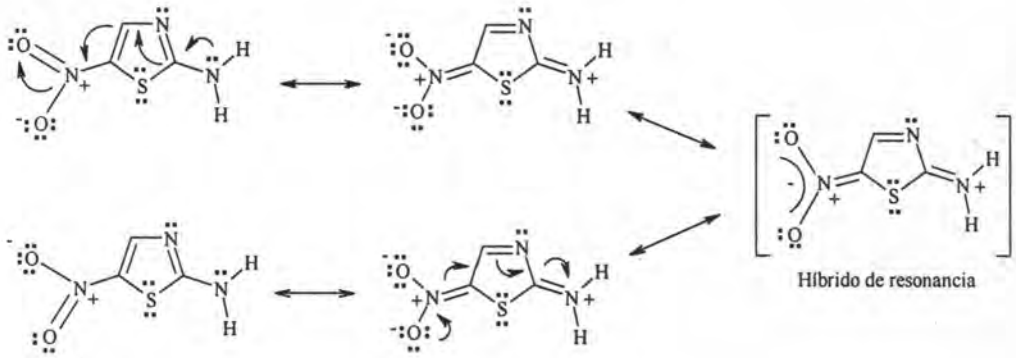
a) ***Reacciones:***

I) Este método consistió en una reacción de acoplamiento entre halogenuros de ácido y el 2-amino-5-nitrotiazol para formar los productos deseados en un solo paso; con tiempos de reacción entre 2-3 h y con rendimientos bajos de 12-45%.

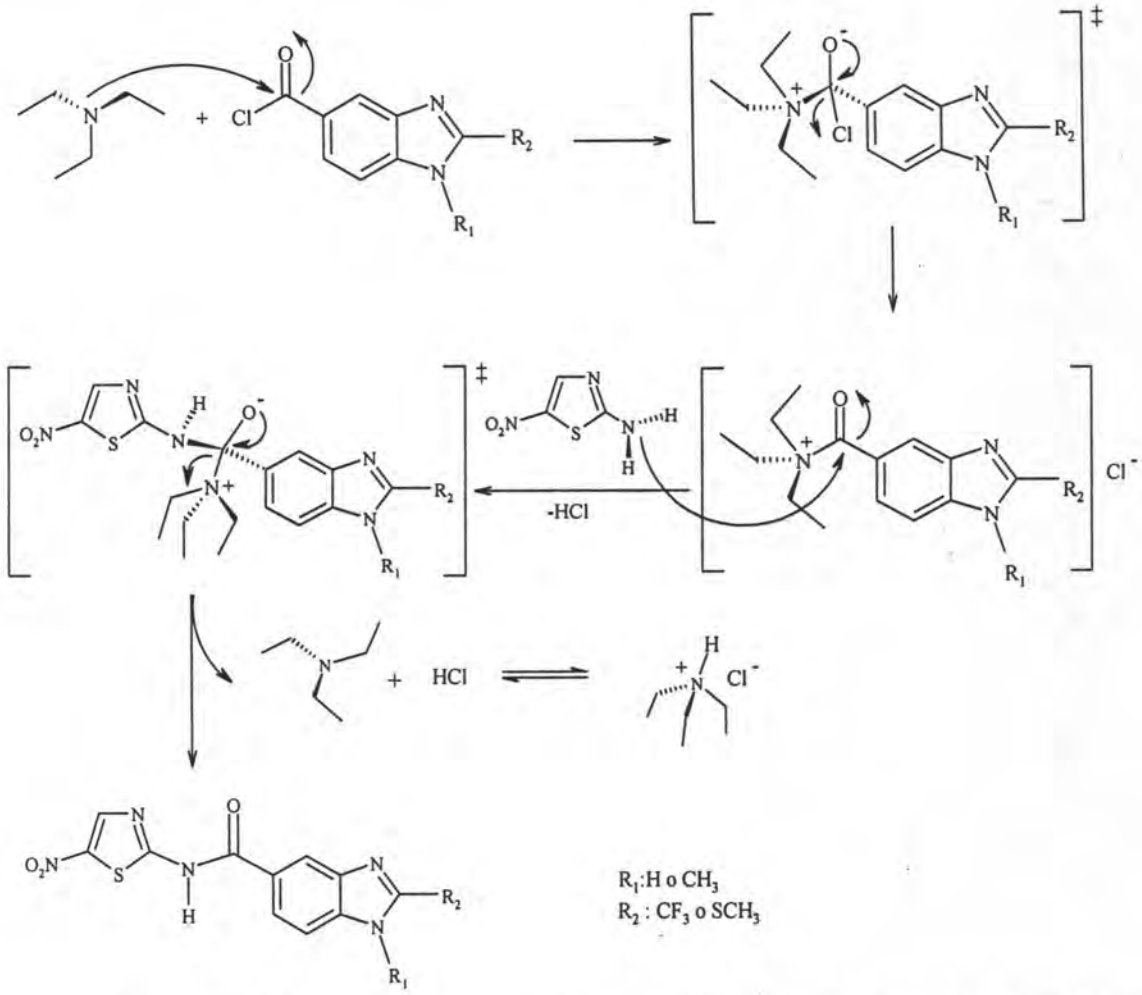
II) En este segundo método se realizó una reacción de acoplamiento entre los halogenuros de ácido y el 2-aminotiazol, seguida de una reacción de nitración con mezcla sulfonítrica. Para el acoplamiento los tiempos de reacción estuvieron entre 2-4 h y para la nitración los tiempos oscilaron entre 1-2 h; los rendimientos generales estuvieron entre 40-70% mayores que en el primer caso.

b) ***Nucleófilos:***

I) En el primer método se utilizó 2-amino-5-nitrotiazol, cuyo grupo amino es un nucleófilo relativamente débil por la influencia del grupo nitro en la posición 5 del anillo de tiazol; por lo que fue necesario el uso de trietilamina[47,55] para favorecer la reacción de condensación (**Esquema 5.3 y 5.4**).



Esquema 5.3 Influencia del grupo nitro en la reactividad del 2-amino-5-nitrotiazol.



Esquema 5.4 Propuesta mecanística de la reacción entre halogenuros bencimidazólicos y 2-amino-5-nitrotiazol.

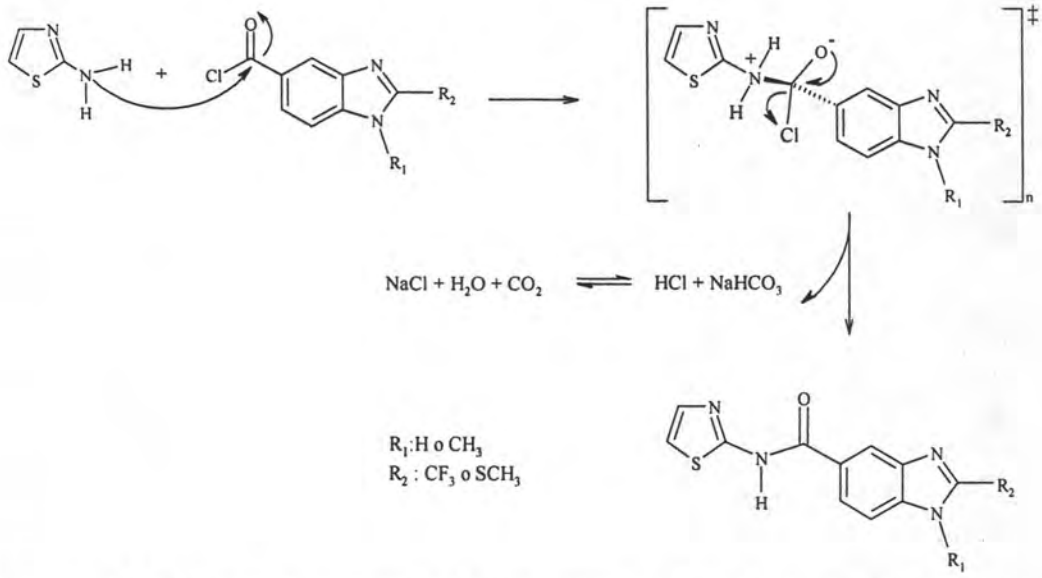
II) En el segundo método se utilizó 2-aminotiazol, cuyo grupo amino es un nucleofilo lo suficientemente fuerte para favorecer el acoplamiento de los reactivos, por ello no fue necesario el empleo de una base fuerte como en el primer método. (**Esquema 5.5**).

c) ***Bases:***

I) En este caso se uso la misma trietilamina para neutralizar el cloruro de hidrógeno que se liberó.

II) La reacción de condensación fue la que requirió del uso de una base, bicarbonato de sodio en este caso, para neutralizar el HCl liberado. Por otro lado al final de la

reacción de nitración se empleó una solución de NaOH para neutralizar el medio ácido y obtener el producto.



Esquema 5.5 Mecanismo de reacción del acoplamiento de los halogenuros bencimidazólicos y el 2-aminotiazol.

d) ***Disolventes:***

I) Se eligió THF por ser un disolvente polar y aprótico que solubiliza parcialmente al 2-amino-5-nitrotiazol y a los halogenuros de ácido sin reaccionar con ellos y a la vez es inerte a la presencia de trietilamina.

II) En este caso se usó acetona por ser un disolvente aprótico y relativamente polar que solubiliza perfectamente a los reactivos empleados y no reacciona con ellos.

6. ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL

En este apartado se describirán los elementos más relevantes que se tomaron en cuenta para la identificación y caracterización de los compuestos sintetizados. Para ello se realizó la aplicación de métodos espectroscópicos y espectrométricos: resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopía de infrarrojo (IR) y espectrometría de masas (EM)

6.1 Materias primas

De los compuestos que dieron lugar a las materias primas **53** y **54** se encontró que el compuesto **49** es novedoso y por tal motivo será descrita su elucidación estructural.

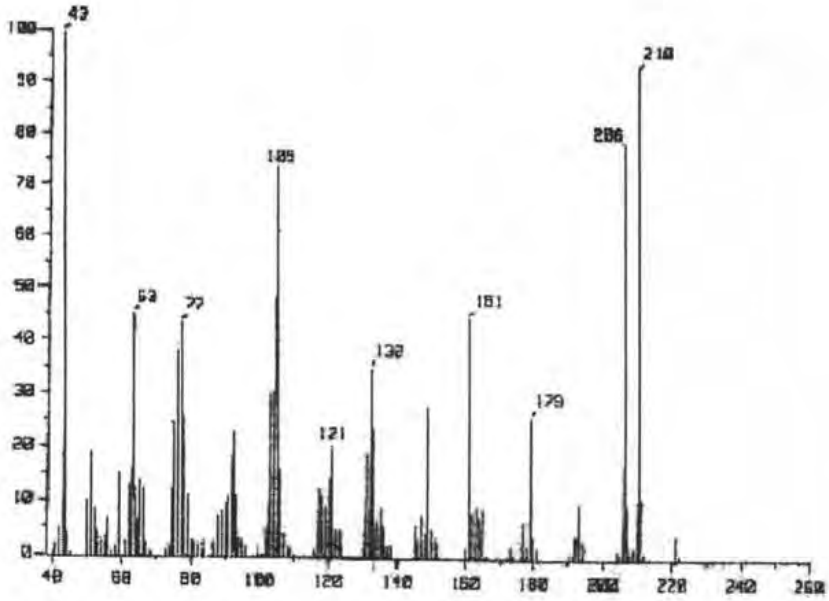
Es importante resaltar que a pesar de la sencilla estructura que tiene el compuesto **49** presentó el fenómeno conocido como atropoisomerismo o isomerismo de rotación restringida; este se observa cuando un par de rotámeros tiene una barrera energética de rotación lo suficientemente alta para impedir la interconversión entre ellos. En algunas ocasiones estos atropoisomeros pueden ser separados y/o detectados por rayos X o RMN.

6.1.1 Espectroscopia de infrarrojo

En el espectro de IR (**Espectro 1** ver APÉNDICE) del compuesto **49** se observaron las bandas caracaterísticas de los siguientes grupos funcionales: en 2958 y 1384 cm^{-1} las correspondientes al alargamiento C-H de los grupos metilo; en 1725 y 1664 cm-1 se observaron las bandas de los grupos carbonilo (C=O), donde la primera correspondió al carbonilo del grupo éster y la segunda al carbonilo de la acetamida; en 1539, 1274 y 1261 cm^{-1} las bandas características de los alargamientos asimétrico y simétrico del grupo nitro ($-NO_2$) y finalmente en 1316 y 1297 cm^{-1} los alargamientos CO-OR del grupo éster.

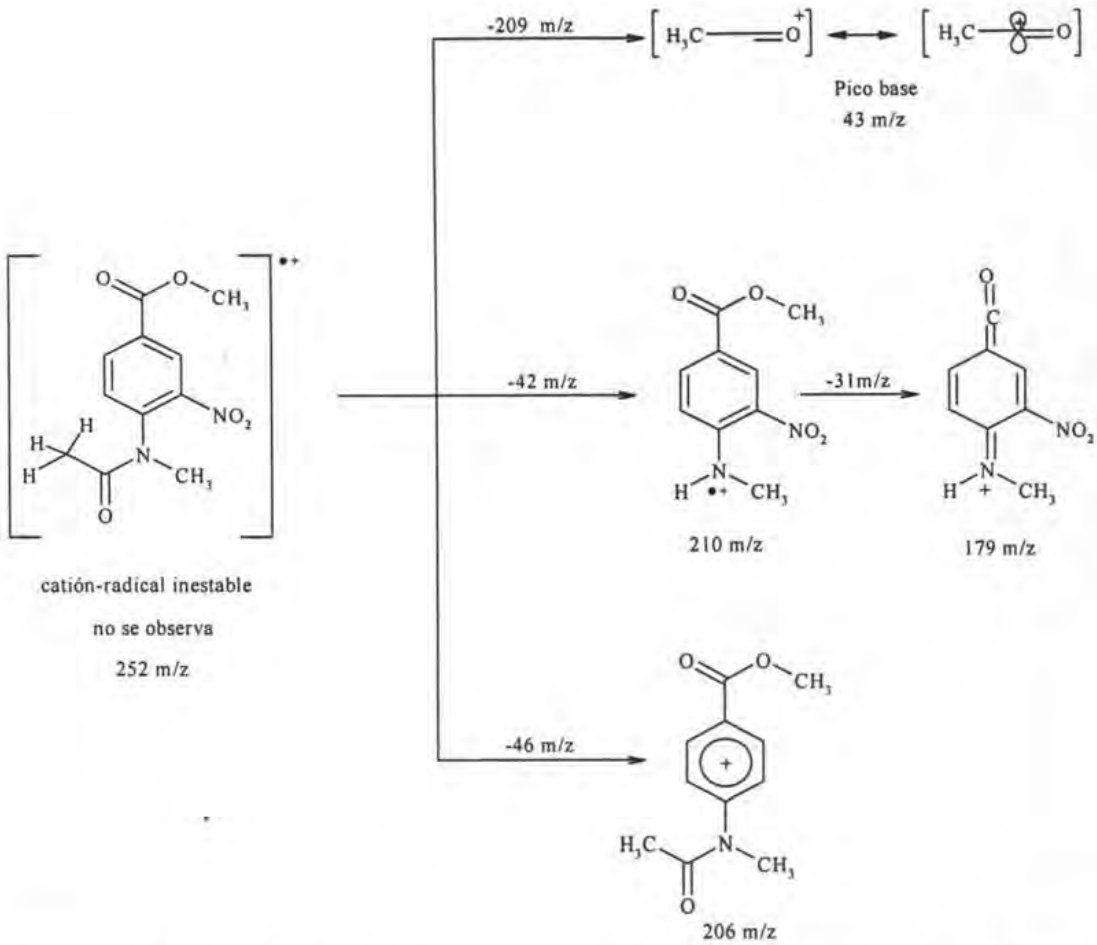
6.1.2 Espectrometría de masas

El primer experimento realizado en esta técnica fue por introducción directa empleando como método de ionización impacto electrónico de donde se obtuvo el siguiente espectro.



Espectro 2 Espectro de masas realizado por impacto electrónico del compuesto **49**.

En el espectro anterior no se observó el ion molecular de 252 pero se encontraron los picos 43 (100%), 210 (95%) y 206 (80%) que correspondieron a las fragmentaciones mostradas en el siguiente esquema:



Esquema 6.1 Principales fragmentaciones obtenidas en el espectro de masas del compuesto **49**.

La técnica de impacto electrónico requiere altas temperaturas, y por lo que algunos compuestos se descomponen; este fue el caso del compuesto **49,** cuyo espectro no registró el ion molecular. No obstante, para corroborar que el compuesto fuera el esperado, se realizó el experimento conocido como FAB^+ que no utiliza calentamiento; este experimento se muestra en el **Espectro 3** (ver APÉNDICE) donde se observó un pico con una abundacia del 100% y un valor de 253 que correspondió al peso molecular de **49** más una unidad, la cual es característica de este experimento (M^++1).

A continuación se presenta la caracterización por RMN en la que se observó el fenómeno de atropoisomerismo.

6.1.3 Espectroscopia de RMN^{1}H.

En este experimento se observaron tres señales en 1.84, 3.23 y 4.01 ppm con un valor de integral de 3.0 cada una y se asignaron a los grupos metilo del *N*-acetamido, *N*-metilo y éster metilíco, respectivamente. Además, se observaron 3 señales cercanas a cada una de las anteriores, con un valor de integral de 2.

Por otra parte, se identificó un sistema ABX correspondiente a la trisustitución del anillo aromático con un valor de integral de 1 para cada señal, así como las correspondientes señales duplicado con un valor de integral de = 0.5 cada una y con constantes de acoplamiento similares a las primeras como se muestra en la **Figura 6.1**.

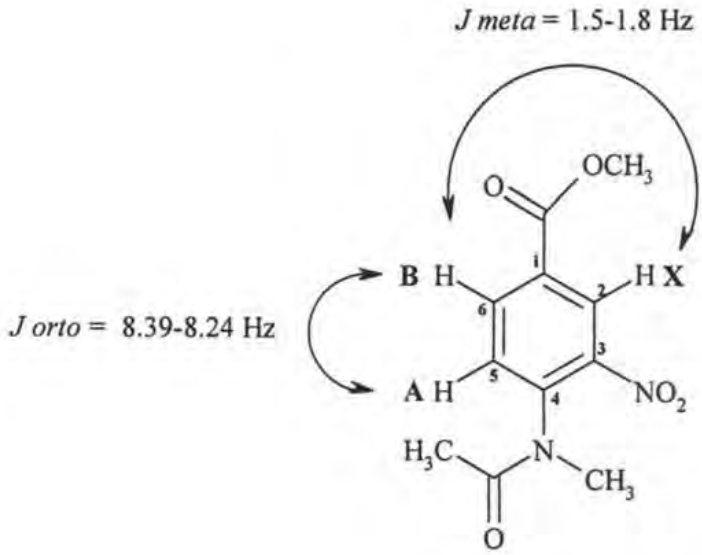
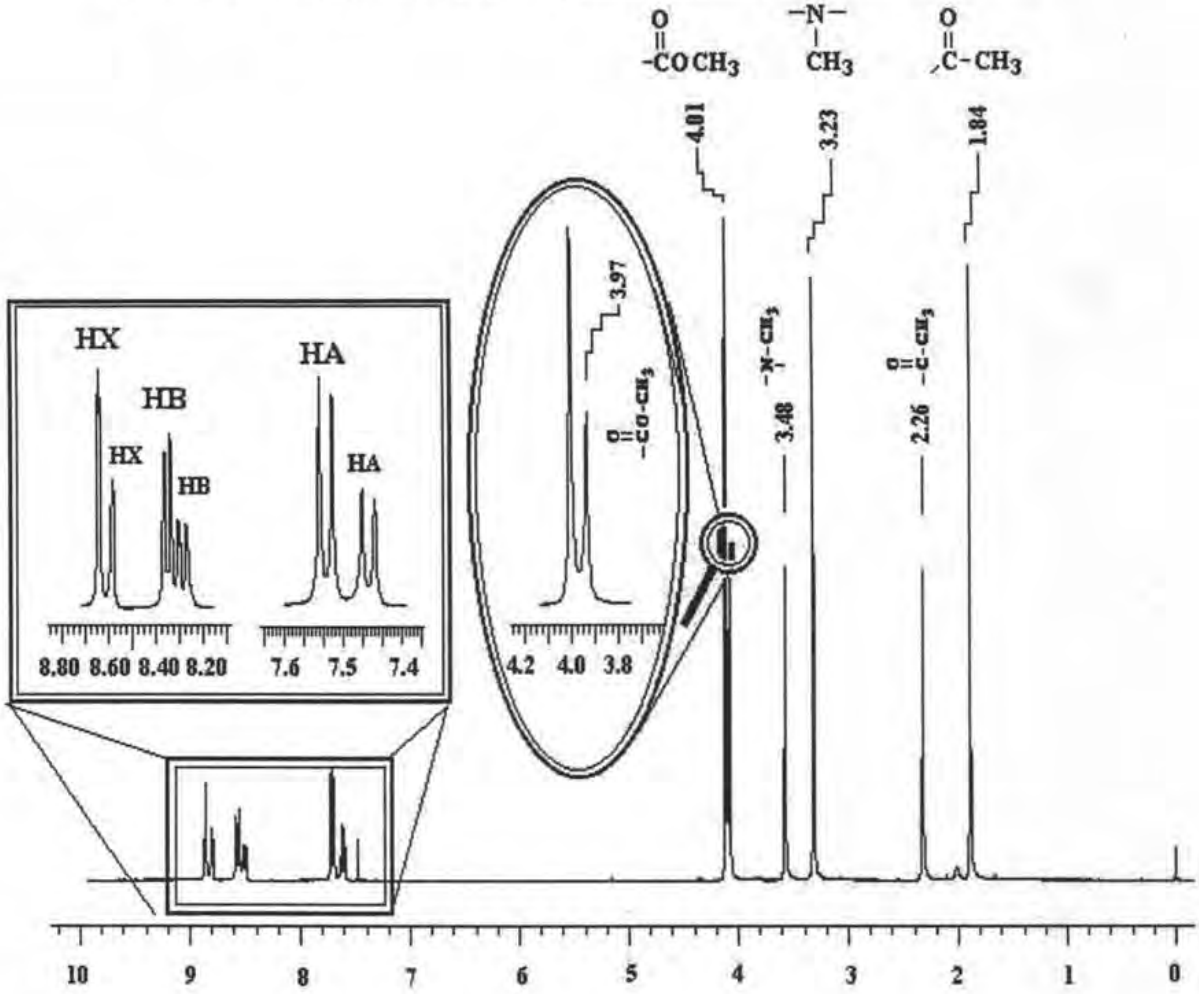


Figura 6.1. Sistema ABX encontrado en el espectro de RMN^{1}H para el compuesto **49**.

A continuación se presenta el espectro obtenido de RMN ^{1}H del compuesto **49** donde se asignaron las señales a los hidrógenos correspondientes y se muestra el sistema ABX para las señales principales, así como para sus duplicados.

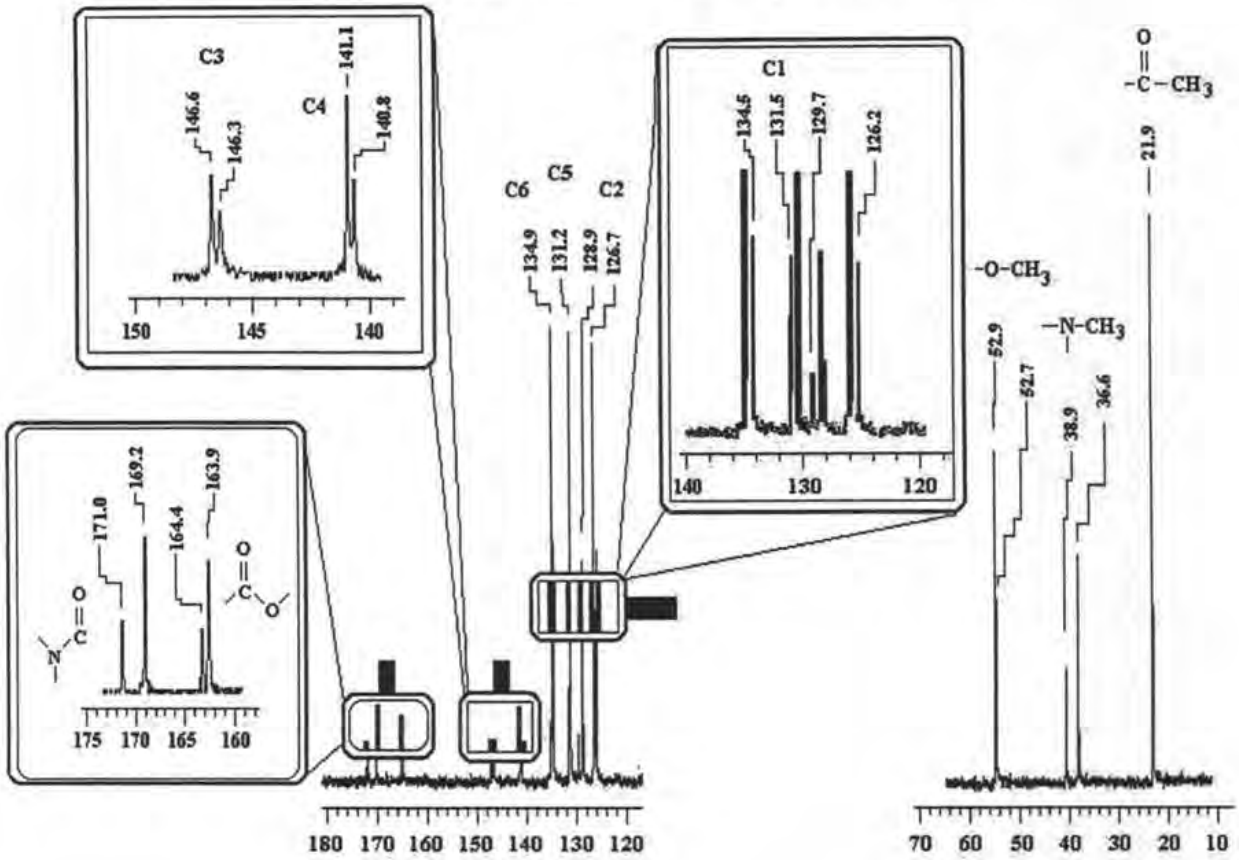
Espectro 4. RMN ^{1}H (TMS, $CDCl_3$) de 4-[acetil(metil)amino]-3-nitrobenzoato de metilo



6.1.4 Espectroscopia de RMN ^{13}C

En el experimento de ^{13}C se observaron 11 señales: en 25-55 ppm se encontraron los carbonos de los tres grupos metilo de la molécula; en 125-135 ppm tres señales de mayor intensidad correspondientes a los carbonos que contienen hidrógeno del anillo bencénico; en 130-150 ppm tres señales de baja intensidad que correlacionaron con los carbonos cuaternarios del anillo aromático, y finalmente en 164-172 ppm dos señales correspondientes a los carbonos de los grupos carbonilo. Todas las señales presentaron duplicidad con excepción de la primera señal del espectro, este se muestra en el Espectro 5.

Espectro 5. RMN ^{13}C ($CDCl_3$) de 4-[acetil(metil)amino]-3-nitrobenzoato de metilo



Para demostrar que las señales presentaban desdoblamiento se realizó un experimento de temperatura variable; en el que se corrió el experimento de RMN^{1}H a temperaturas mayores que la temperatura ambiente, con esto se alcanzó la energía suficiente para romper la barrera energética que impedía la libre rotación de enlaces sigma. Esto se reflejó en la unión de las señales desdobladas (**Figura 6.2**).

Lo anterior fue muestra de que efectivamente se estaba presentando el fenómeno de atropoisomerismo y para comprobar que aquellas señales del espectro de hidrógeno con valores de integral menor, correlacionaban con las señales duplicado del espectro de ^{13}C, fue necesario realizar el experimento HETCOR mostrado en la siguiente sección (**6.1.5**); en el cual se presentan los acoplamientos, a través de enlaces, de los núcleos de ^1H y ^{13}C en dos dimensiones (**Espectro 6** y **7**).

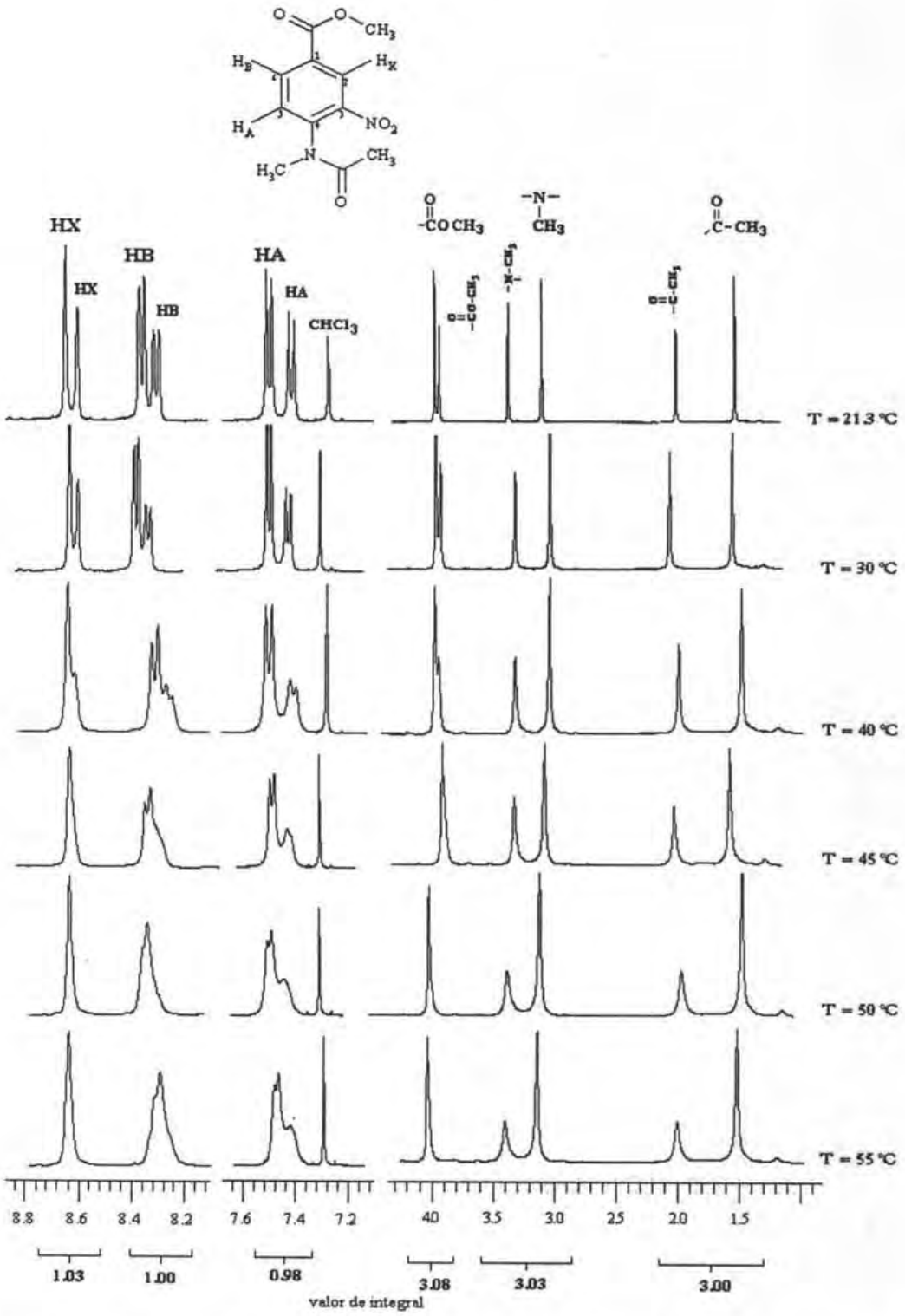
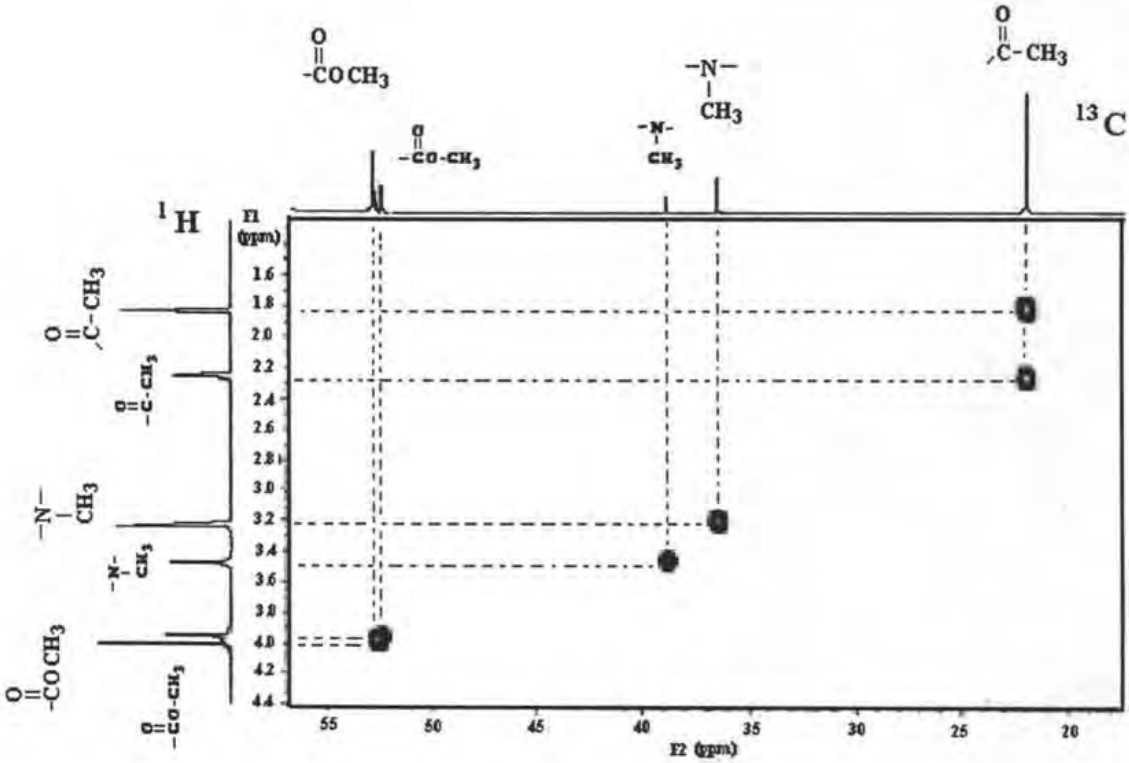


Figura 6.2 Experimento de RMN ^{1}H a temperatura variable para **49** donde se observa el fenómeno del atropoisomerismo.

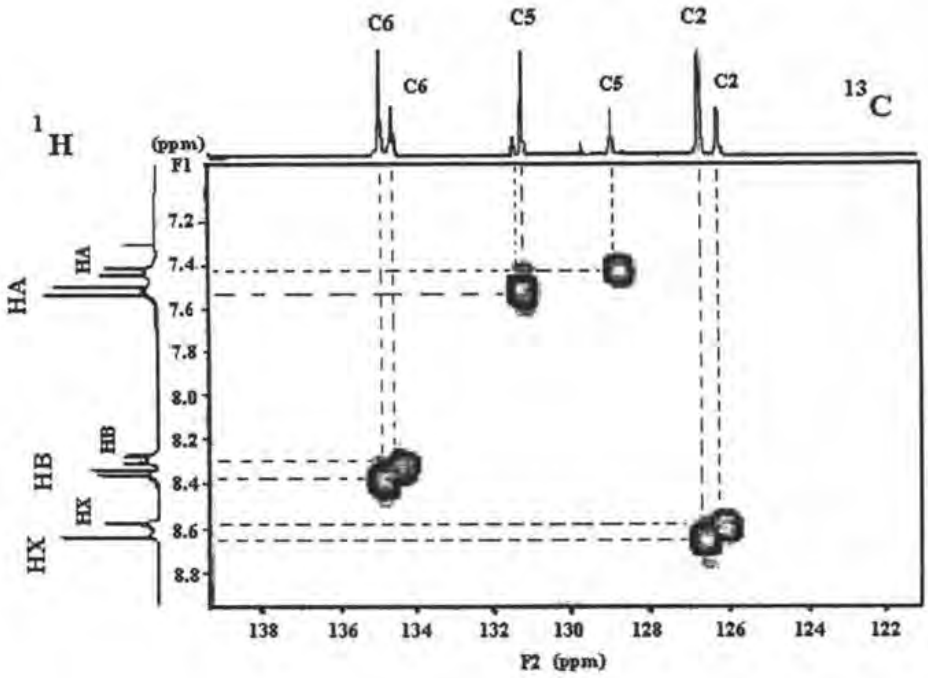
6.1.5 Experimento HETCOR

Con este experimento se encontró la correlación entre las señales del espectro de ^{1}H y ^{13}C en donde las señales duplicado del espectro de carbono correspondieron a las señales duplicado del espectro de hidrógeno, como se muestra en los siguientes espectros.

Espectro 6. Ampliación de (^{13}**C** 20 a 55 ppm y ^{1}**H** 0 a 4.4 ppm) HETCOR ($CDCl_3$) de 4-[acetil(metil)amino]-3-nitrobenzoato de metilo



Espectro 7. Ampliación de (^{13}**C** 122 a 138 ppm y ^{1}**H** 7.2 a 8.8 ppm) HETCOR ($CDCl_3$) de 4-[acetil(metil)amino]-3-nitrobenzoato de metilo



En el primer espectro se observó que la primera señal del espectro de ^{13}C correspondió a los dos primeros singuletes del espectro de ^{1}H que se asignaron a los grupos metilo del grupo acetamido. Las siguientes señales de carbono correspondieron a los singulestes asignados para los metilos unidos directamente al átomo de nitrógeno; finalmente, las señales correspondientes a los metilos de los ésteres se acoplaron con las últimas señales del espectro de carbono.

En el segundo espectro se observaron los acoplamientos de los hidrógenos de los sistemas ABX con las señales más grandes del espectro de carbono y sus duplicados.

Lo más relevante de los espectros anteriores fue que la correlación de las señales de ^{1}H y ^{13}C generaron dos estructuras similares cuya diferencia solo radica en que son rotámeros con una barrera energética de rotación lo suficientemente alta para observar a ambas estructuras a temperatura ambiente. A continuación se presentan las estructuras propuestas de estos isómeros de rotación restringida (**Figura 6.3**).

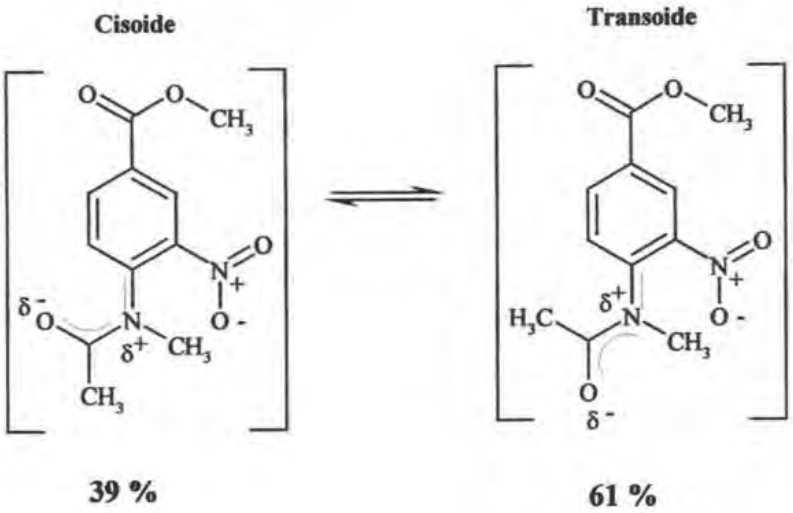


Figura 6.3 Estructuras cisoide y transoide propuestas para los atropoisomeros del compuesto **49**.

Se propone que la estructura energeticamente más estable sea la transoide porque existe menor impedimento estérico cuando los dos grupos metilo están lo más alejado posible que cuando están más cercanos entre si como en la estructura cisoide. Por lo tanto la forma transoide es la más abundante de las dos estructuras.

En las estructuras tridimensionales que a continuación se presentan se observa mejor el impedimento estérico mencionado (**Figura 6.4**).

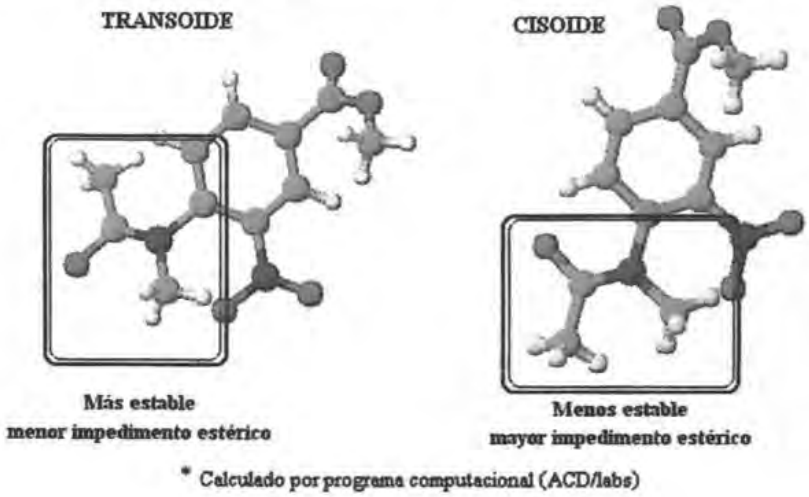
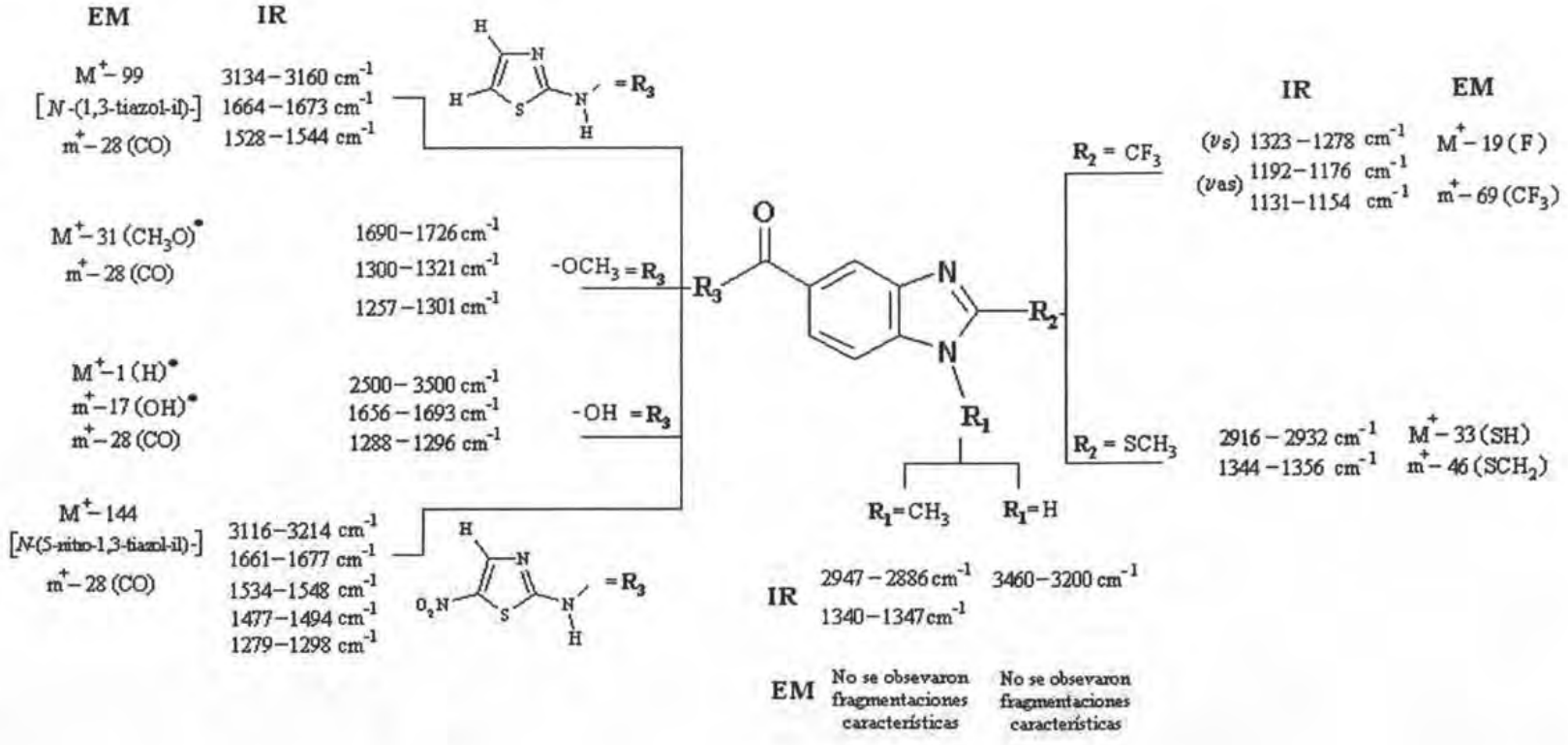


Figura 6.4 Estructuras tridimensionales de las formas cisoide y transoide propuestas para los atropoisomeros del compuesto **49**.

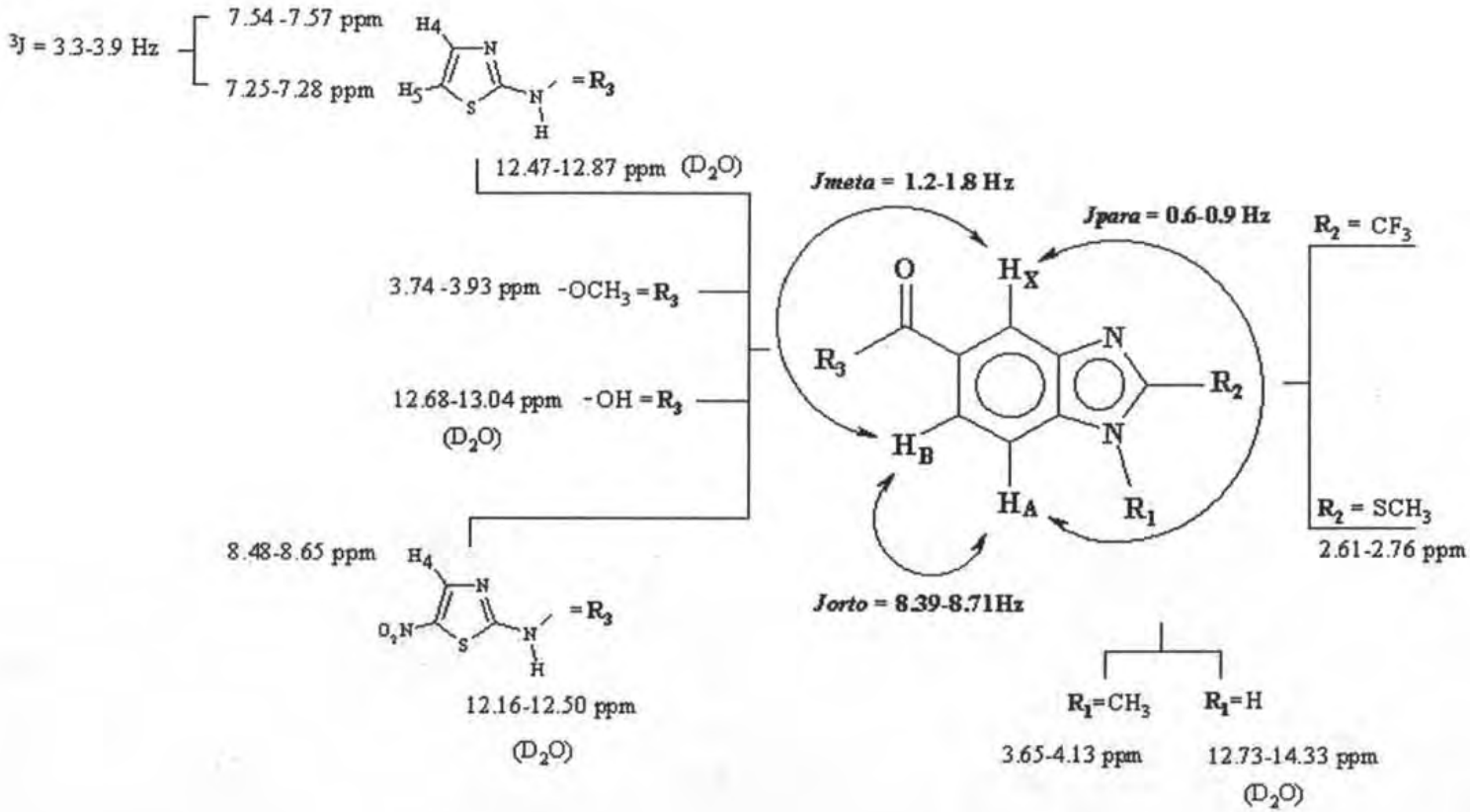
6.2 Bencimidazoles 1,2,5(6)-trisustituidos

En este apartado se describiran los elementos más característicos de los bencimidazoles 1, 2, 5-trisustituidos sintetizados. A continuación se esquematizan los resultados obtenidos de los espectros de infrarrojo, espectrometría de masas y resonancia megnética protónica.

Esquema 6.5. Asignaciones de los resultados obtenidos en los espectros de IR y EM para los bencimidazoles 1,2,5-trisustituidos

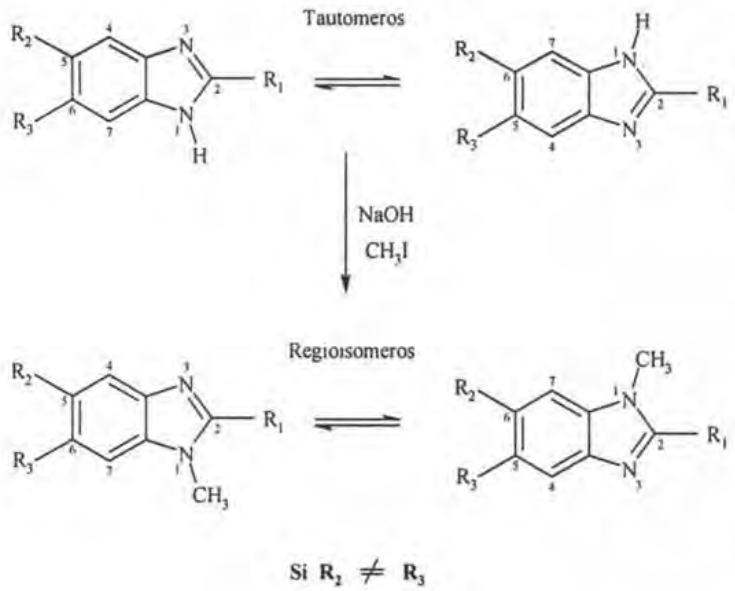


Esquema 6.6 Asignaciones de los resultados obtenidos en los espectros de RMN^{1}H para los bencimidazoles 1,2,5-trisustituidos



6.3 Experimentos Adicionales

El bencimidazol y todos aquellos derivados sin sustituyentes en la posición 1 son en realidad una mezcla de tautómeros, que se interconvierten tan rápidamente, que a temperatura ambiente se aprecian como una sola entidad. De tal manera se han realizado experimentos químicos que comprueban este fenómeno al anclar la posición 1 del bencimidazol con grupos diferentes de hidrógeno, como es el caso de los derivados 1-metilbencimidazoles (**Esquema 6.5**).

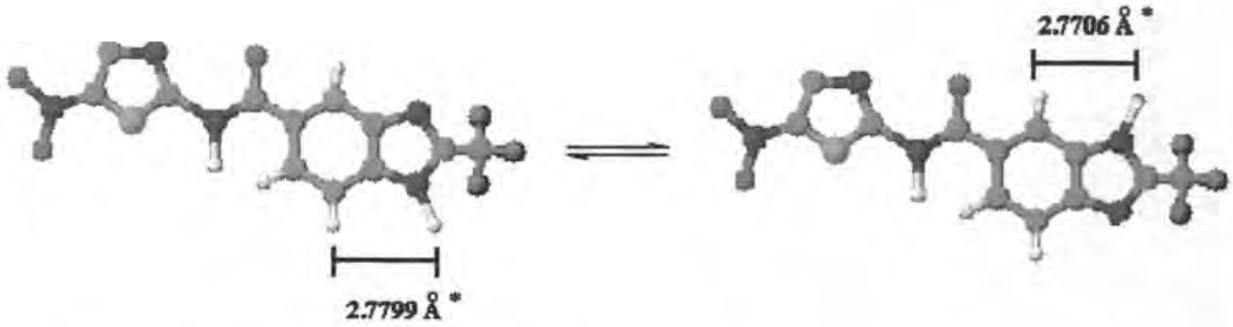


Esquema 6.7 Tautomerismo de derivados del bencimidazol

En el esquema anterior se observa que cuando se sustrae el hidrógeno de la posición 1 del bencimidazol por algun agente químico y luego se hace reaccionar con un electrófilo como el yoduro de metilo, se genera una mezcla de regioisomeros los cuales se pueden separar por métodos físicos como la cromatografía en columna. No obstante en este trabajo de tesis se demuestra el fenómeno mediante RMN ^{1}H tratando los compuestos finales **32** y **34** a temperaturas menores que la temperatura ambiente.

La temperatura inicial del experimento para el compuesto **32** fue de 23 °C y la temperatura final de –95 °C, empleando acetona deuterada como disolvente (punto de congelación -95 °C). A través del intervalo de temperaturas usado se observó un desdoblemiento de señales que podría deberse a la mezcla de tautómeros presentes en él (**Figura 6.6**). Para corroborar lo anterior se realizó el mismo experimento (mismas condiciones) para **34**, en el cual no se obervó desdoblamiento de señales confirmando la prototropia del bencimidazol (**Figura 6.7**).

Es importante señalar que este fenómeno no se observó en el experimento NOESY en el que observariamos acoplamientos a través del espacio entre el hidrógeno del imidazol y los hidrógenos del anillo aromático (H4 y H7) a pesar de que los valores interatómicos calculados fueron menores a 5 Å como se muestra en la siguiente figura.



* Calculado por programa computacional (ACD/labs)

Figura 6.5 Estructuras tridimensionales de las formas tautoméricas del compuesto **32**.

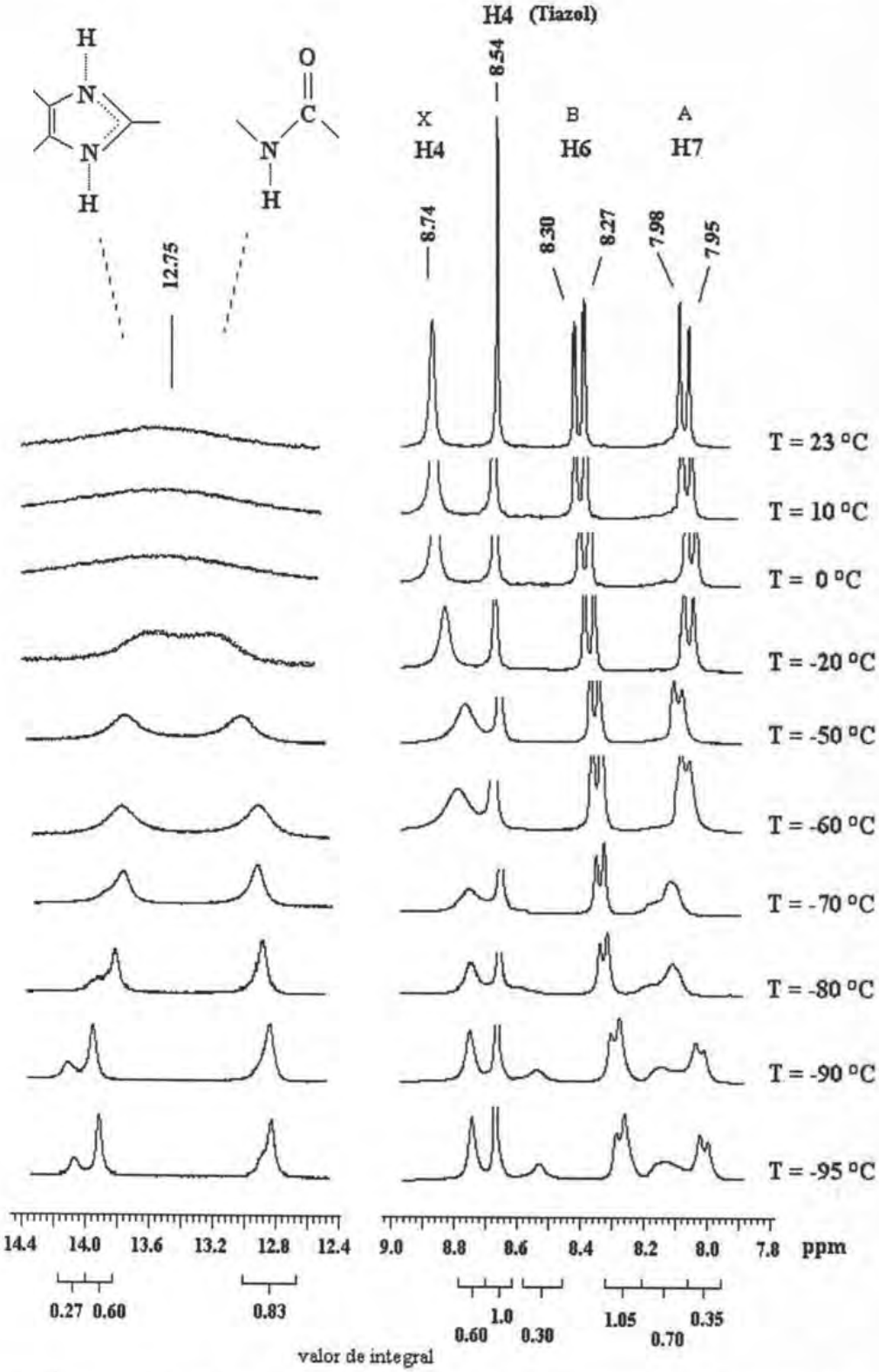


Figura 6.6 Experimento de RMN ^{1}H a temperatura variable para **32** donde se observa el fenómeno del tautomerismo del hidrógeno del bencimidazol.

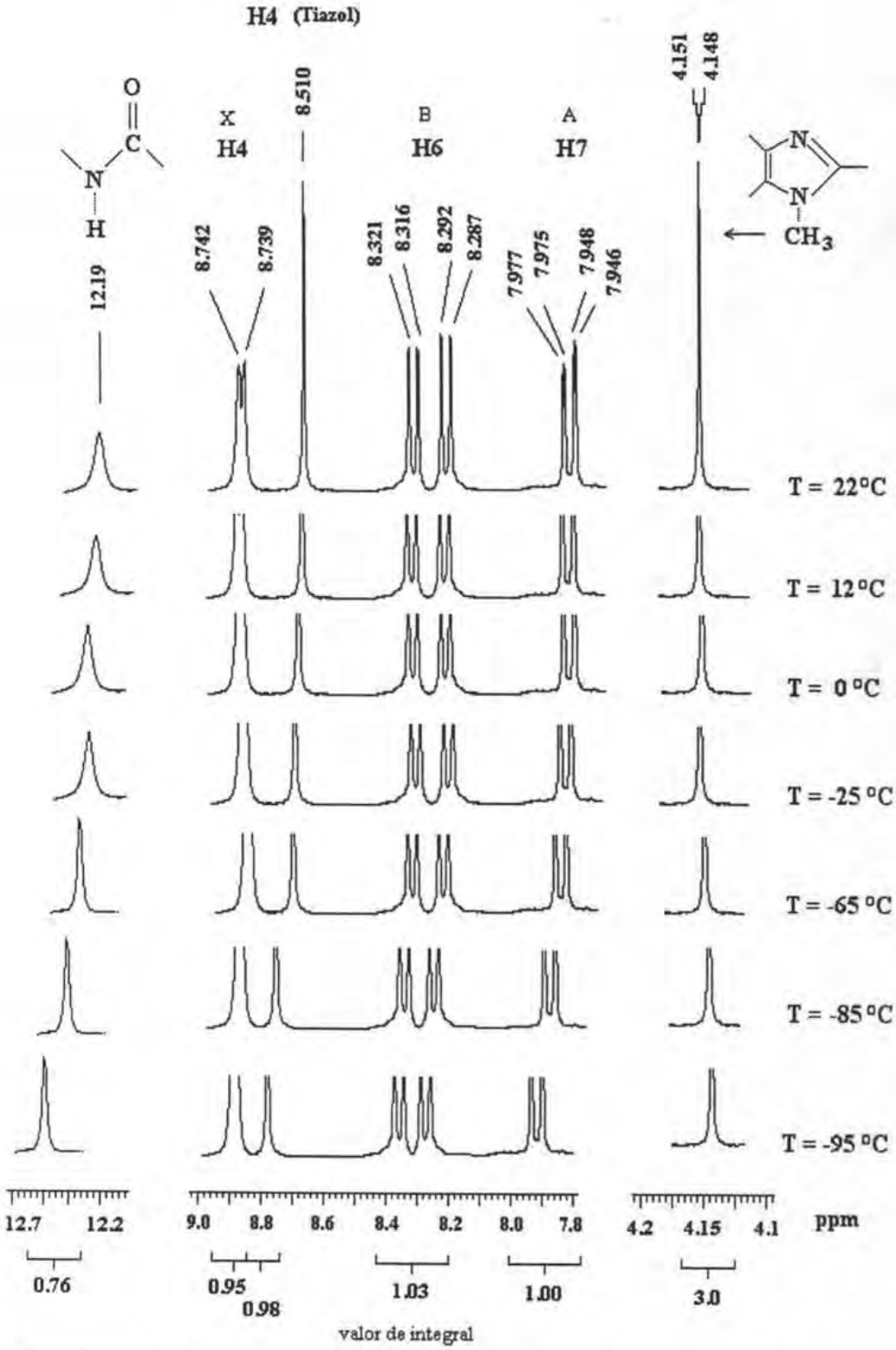
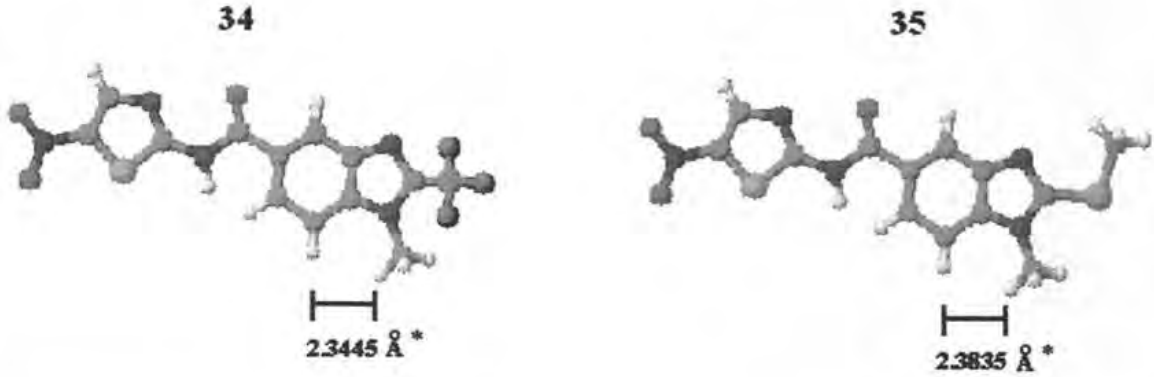


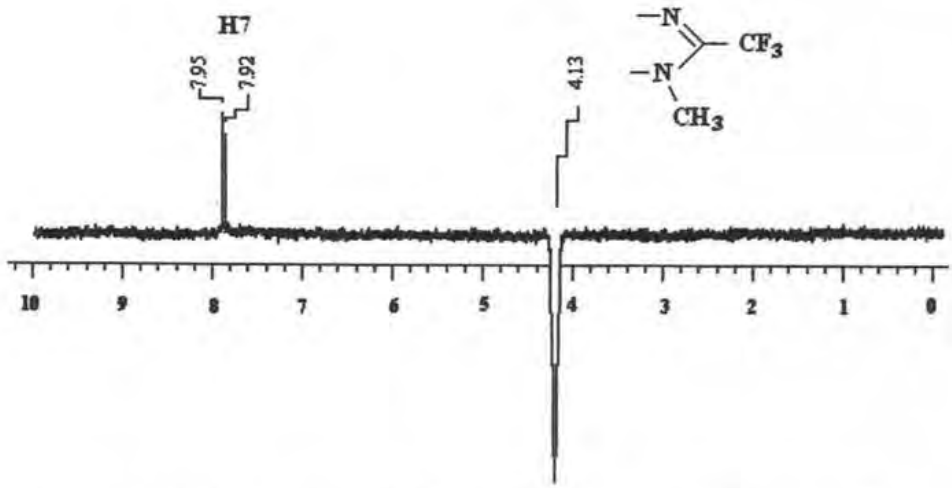
Figura 6.7 Experimento de RMN ^{1}H a temperatura variable para **34** en cual no hay fenómeno de tautomerismo del hidrógeno del bencimidazol.

Para los casos de **34** y **35** se realizaron los experimentos conocidos como NOE diferenciales para observar los acoplamientos a través del espacio a una distancia < 5Å de los grupos 1-metil con los hidrógenos aromáticos de la posición 7.

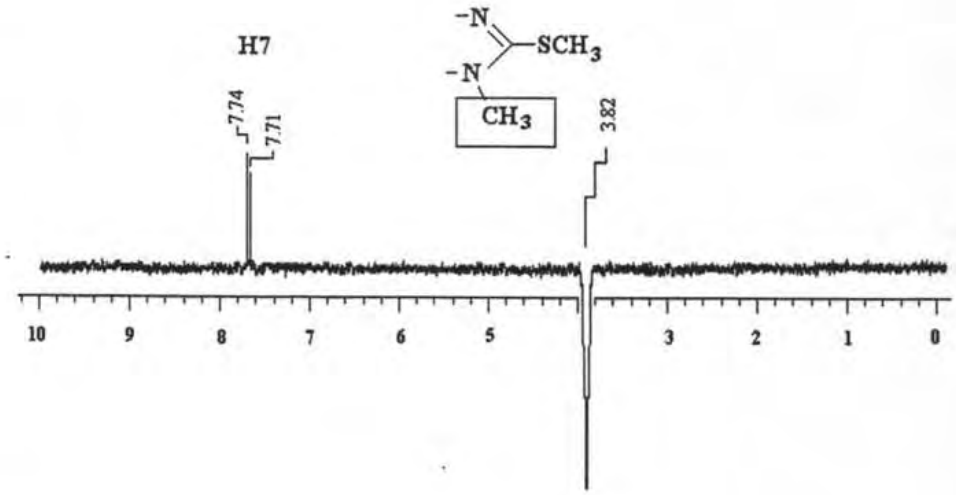


* Calculado por programa computacional (ACD/labs)

Figura 6.8 Estructuras tridimensionales de los compuestos **34** y **35**.



Espectro NOE-1. Experimento NOE diferencial realizado para el compuesto **34**.

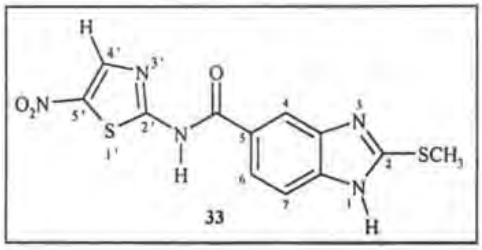


Espectro NOE-2. Experimento NOE diferencial realizado para el compuesto **35**.

Con estos dos experimentos se comprobó que los metilos de ambos compuestos se encuentran en la posición 1 con una relación 1-5 respecto al sustituyente carboxamida.

3H, J = 1.2 Hz, NCH_3), 7.94 (dd, 1H, J = 8.57 Hz, J = 1.05 Hz, H7), 8.29 (dd, 1H, J = 8.57 Hz, J = 1.05 Hz, H6), 8.48 (s, 1H, H4'), 8.72 (dd, 1H, J = 1.05 Hz, J = 0.60 Hz, H4), 12.16 (sa, 1H, D_2O, NH); **RMN** ^{13}**C** δ: 31.41 CH_3, 112.33 C7, 118.77 (c, J= 270 Hz, CF_3), 122.08 C4, 125.39 C6, 126.44 C5, 139.28 C7a, 139.80 C3a, 141.81 C5', 141.91 (c, J= 36.3 Hz, C2), 142.86 C4', 163.21 C2', 166.51 C=O; **IR** 3428 (-NH-COR), 3129 (SC=CH), 2936 (CH_3), 1667 (NH-CO-R), 1484, 1298 (-NO_2), 1351, 1177 y 1153 (Ar-CF_3) cm^{-1}; **EM** m/z: 371 (M^+) 227 (M^+-144, 100 %), 352 (M^+-19), 199 (M^+-99-28).

Método II. Este compuesto se preparó por el procedimiento general de nitrocarboxamidas bencimidazólicas. Se partió de 1.0 g (0.003 mol) de **73**. El producto crudo se recristalizó de AcOEt-Hexano con un rendimiento del 0.99 g (87%). Las constantes físicas y espectroscópicas fueron las mismas.

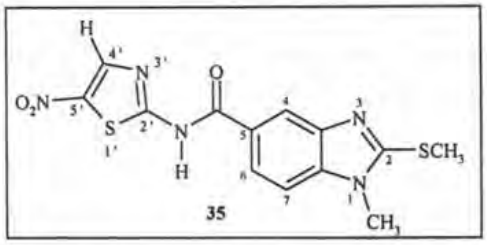


8.3.3.1.3 2-(Metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (33)

Método I. Este compuesto se preparó por el procedimiento general de nitrocarboxamidas bencimidazólicas. Se partió de 2.0 g (0.010 mol) de **64**; El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, sobre gel de sílice 60 (0.2-0.5 mm), eluida con Hexano/AcOEt (30:70), con un rendimiento del 13%: pf 268.7-269.9 °C; R_f 0.24 (Sistema 4); **RMN** ^{1}**H** δ: 2.72 (s, 3H, SCH_3), 7.66 (d, 1H, J = 8.41 Hz, H7), 8.10 (d, 1H, J = 8.41 Hz, H6), 8.49 (sa, 1H, H4), 8.64 (s, 1H, H4'), 13.10 (sa, 1H, D_2O, NH), 13.53 (sa, 1H, D_2O, NHCO); **RMN** ^{13}**C** δ: 13.72 SCH_3, 113.77 C7a, 114.82 C3a, 122.29 (C4, C6, C7), 123.47 C5, 141.84 C5', 142.59 C4', 155.12 C2, 162.85 C2', 166.53 C=O; **IR** 3119 (SC=CH), 1672 (NH-CO-R), 1477, 1305, 1280 (-NO_2), 1350 (CH_3) cm^{-1}; **EM** m/z: 335 (M^+) 191 (M^+-144, 100 %), 163 (M^+-144-28).

Método II. Este compuesto fue preparado por el procedimiento general de nitrocarboxamidas bencimidazólicas. Se partió de 0.200 g (0.001 mol) de **72**. El producto crudo se recristalizó de DMF-H_2O con un rendimiento del 0.16 g (71%). Las constantes físicas y espectroscópicas fueron las mismas.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



35

8.3.3.1.4 1-Metil-2-(metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (35)

Método I. Este compuesto se preparó por el procedimiento general de nitrocarboxamidas bencimidazólicas. Se partió de 3.0 g (0.013 mol) de **65**. El producto crudo se recristalizó de DMF-H_2O con un rendimiento de 2.48 g (55%): pf 321.3-322.0 °C; R_f 0.42 (Sistema 1); **RMN ^{1}H** δ: 2.85 (s, 3H, SCH_3), 3.83 (s, 3H, NCH_3), 7.73 (d, 1H, J = 8.56 Hz, H7), 8.16 (dd, 1H, J = 8.56 Hz, J = 1.50 Hz, H6), 8.57 (d, 1H, J = 1.50 Hz, H4), 8.65 (s, 1H, H4'), 13.50 (sa, 1H, D_2O, NHCO); **RMN ^{13}C** δ: 14.13 SCH_3, 30.07 SCH_3, 109.50 C7, 118.70 C4, 122.27 C6, 123.92 C5, 140.45 C7a, 141.72 C5', 142.40 C3a, 142.78 C4', 155.70 C2, 163.15 C2', 166.79 C=O; **IR** 3215 (SC=CH), 2931, 1350 (CH_3), 1660 (NH-CO-R), 1481 y 1279 (-NO_2) cm^{-1}; **EM** m/z: 349 (M^+) 205 (M^+-144, 100 %), 334 (M^+-15), 177 (M^+-144-28).

Método II. Este compuesto se preparó por el procedimiento general de nitrocarboxamidas bencimidazólicas. Se partió de 1.08 g (0.003 mol) de **74**. El producto crudo se recristalizó de DMF-H_2O con un rendimiento de 0.83 g (72%). Las constantes físicas y espectroscópicas fueron las mismas.

7. CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis de las cuatro *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazoles-5-carboxamidas 2-sustituidas mediante una síntesis convergente entre los ácidos 1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxílicos 2-sustituidos o los ácidos 1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílicos 2-sustituidos y el 2-amino-5-nitrotiazol, pero con bajos rendimientos y un difícil manejo de los productos. Sin embargo, se encontró un método alternativo en el que se condensaron los ácidos bencimidazólicos con 2-aminotiazol seguido de una nitración quimioselectiva de la posición 5 del tiazol. Éste mejoró considerablemente los rendimientos y el manejo de las reacciones.

- Los compuestos sintetizados se identificaron y caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas y fueron determinadas sus constantes físicas más importantes (pf, pe y R_f).

- Se demostró el fenómeno del tautomerismo prototrópico del bencimidazol en el compuesto final **32**.mediante un experimento de RMN^{1}H a temperatura variable.

- El compuesto **49** presentó el fenómeno de atropoisomerismo demostrado a partir de: un experimento de RMN^{1}H variando la temperatura entre 21 y 55 °C, experimentos de ^{13}C y HETCOR.

8. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

La sección experimental de este trabajo inicia con una descripción de los instrumentos y materiales utilizados para la síntesis de los compuestos planteados. Posteriormente, se muestran las técnicas experimentales de las materias primas, intermediarios y los productos de interés.

8.1 Instrumentación

- Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato marca Büchi Modelo B-540, mediante capilar y no se encuentran corregidos.
- La concentración de las disoluciones se realizó a presión reducida empleando un evaporador rotorio marca Büchi RE 114 con vacío generado por una bomba y un condensador marca VWR Scientific Modelo 1107.
- La hidrogenación catalítica se realizó en un hidrogenador marca Parr modelo 3916G con 70 lb/plg^2 y 80 °C como capacidad máxima, utilizando hidrógeno (Infra) y como catalizador paladio sobre carbono activado (Pd/C) al 5 % en peso de la casa Aldrich.
- Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer de Transformada de Fourier modelo FT-IR-1600 en pastilla de KBr, las señales se reportaron en cm^{-1}.
- Los espectros de resonancia magnética protónica (RMN ^1H) de 300 MHz fueron determinados en un espectrómetro Varian modelo Unity Inova. Como referencia interna se empleó tetrametilsilano (TMS). Los disolventes fueron dimetilsulfóxido-d_6 (DMSO-d_6), acetona-d_6, deuterocloroformo ($CDCl_3$). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm). La multiplicidad de las señales se denotó como: s, singulete; sa, singulete amplio; d, doblete; dd, doble de dobles; ddd, doble de doble de dobles; m multiplete.
- Los espectros de masas se determinaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) o por introducción directa de la muestra utilizando impacto electrónico a 70 ev como método de ionización en un aparato JEOL-JMS-SX-102 acoplado a un cromatógrafo marca Hewlett Packard Modelo 5890 Serie II.

8.2 Cromatografía

- El avance de las reacciones se observó por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de vidrio cubiertas con gel de sílice 60 GF_{254} (Merck 1.05715). Los compuestos orgánicos fueron visualizados mediante una lámpara de luz ultravioleta Marca UVP, Inc. San Gabriel C.A, 01778. U.S.A. modelo UVGL-25 Mineralight y por exposición a vapores de yodo.

- Los sistemas de elución empleados para la cromatografía en capa fina (ccf) se enlistan en la siguiente tabla.

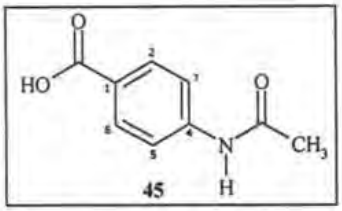
Tabla 8.1. Sistemas de elución empleados en la cromatografía en capa fina

SISTEMA	COMPOSICIÓN	PROPORCIÓN
1	Cloroformo:Metanol	90:10
2	Cloroformo:Metanol	98:2
3	Cloroformo:Metanol	99.5:0.5
4	Cloroformo:Metanol	95:5
5	Cloroformo:Acetona	65:35
6	Cloroformo:Acetona	75:25
7	Heptano:Cloroformo:AcOEt	50: 35: 15
8	AcOEt:Hexano	70:30
9	Cloroformo: Acetona: Eter: Ac. acético	10: 6: 15: 0.6

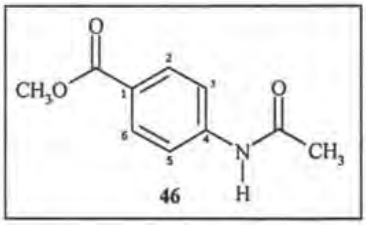
A continuación se describen las técnicas experimentales utilizadas para este trabajo.

8.3 Técnicas experimentales

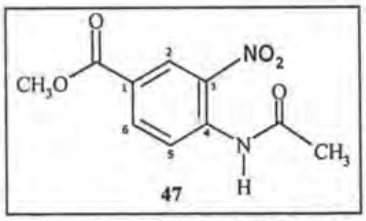
8.3.1 Materias primas



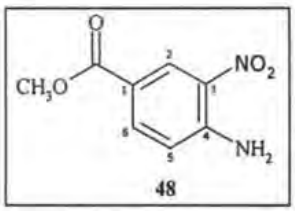
8.3.1.1 Ácido 4-acetamidobenzoico (45). En un vaso de precipitados se adicionaron poco a poco y con agitación magnética, 5.0 g (0.036 mol) de ácido 4-aminobenzoico (**44**) a 7.56 g (0.074 mol, 7.0 mL) de anhídrido acético y se mantuvieron a una temperatura no mayor de 60 °C durante 30 min. La mezcla blanca obtenida se filtró y lavó repetidas veces con agua fría y se dejo secar al aire. El producto crudo se recristalizó de EtOH-H_2O con un rendimiento de 5.33 g (82%): pf 259.2-260.3 °C [Lit. [64] 259-262 °C]; R_f 0.26 (Sistema 1); **RMN ^{1}H** δ 2.06 (s, 3H), 7.67 (d, 2H, J = 9.01 Hz), 7.87 (d, 2H, J = 9.01 Hz) 10.23 (sa, 1H, D_2O), 12.67 (sa, 1H, D_2O); **IR** 3305, 1671, 1521cm^{-1}; **EM** m/z: 179 (M^+), 137 (M^+ -42, 100 %), 120 (M^+-42-17).



8.3.1.2 4-(Acetilamino)benzoato de metilo (46). Se suspendieron 20.0 g (0.112 mol) de **45** en 85 mL DMF junto con una disolución de $NaHCO_3$ (50%) y 16.90 g (0.134 mol, 12.7 mL) de $(CH_3)_2SO_4$. La mezcla se mantuvo en agitación magnética y calentamiento a 55 °C durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se vertió sobre 500 g de hielo y precipitó un sólido blanco, que se separó por filtración con vacío y se lavó repetidas veces con agua fría. Se recristalizaron 1.07 g de producto crudo en MeOH y carbón activado con un rendimiento de 0.91 g (85%): pf 128.0-129.3 °C [Lit. [65] 128.3-128.7 °C]; R_f 0.50 (Sistema 1) **RMN ^{1}H** δ: 2.07 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.70 (d, 2H, J = 8.71 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 8.71 Hz); **IR** 3362, 1688, 1526, 1314, 1300 cm^{-1}; **EM** m/z: 193 (M^+), 120 (M^+- 73, 100 %), 151 (M^+- 42).

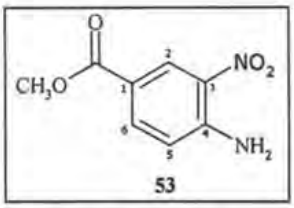


8.3.1.3 4-(Acetilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (47). A una temperatura <10 °C se disolvieron 80.00 g (0.414 mol) de **46** en 300 mL de H_2SO_4 (98%), después se adicionó gota a gota, por espacio de 2 h, 31.58 g (0.501 mol, 34 mL) de HNO_3 (66%) enfriado previamente. La reacción permaneció en agitación magnética y en un intervalo de temperatura entre 0-5 °C durante 2.5 h. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre 800 g de hielo y el sólido amarillo formado se separó por filtración con vacío y se lavó repetidas veces con agua hasta pH neutro. El producto crudo se recristalizó de EtOH con un rendimiento de 92.20 g (93%): pf 128.8-129.5 °C [Lit. [66] 129.4-130.0 °C]; R_f 0.57 (Sistema 2) **RMN ^{1}H** δ: 2.11 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.84 (d, 1H, J = 8.41 Hz), 8.19 (dd, 1H, J = 8.41 Hz, J = 1.81 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 1.81 Hz), 10.55 (sa, 1H, D_2O); **IR** 3353, 1732, 1719, 1509, 1221, 1342, 1301 cm^{-1}; **EM** m/z: 238 (M^+), 196 (M^+- 42, 100 %), 165 (M^+- 42-31).

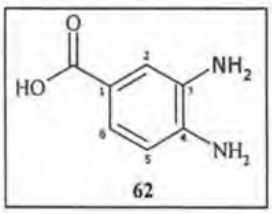


8.3.1.4 4-Amino-3-nitrobenzoato de metilo (48). Se suspendieron 40.0 g (0.168 mol) de **47** en 600 mL de MeOH, luego se adicionaron lentamente 9.54 g (0.170 mol) de KOH a la suspensión anterior. La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura <22 °C con agitación magnética durante 2 h. Posteriormente la mezcla se llevo a pH de 7 con una disolución de H_2SO_4 (10 %); el sólido amarillo precipitado se separó por filtración con vacío y se lavó con agua, dejándose secar al aire. El producto crudo se recristalizó de EtOH con un rendimiento de 32.87 g (99%): pf 200.3-201.7 °C [Lit. [67] 199.2-202.7 °C]; R_f 0.33 (Sistema 3) **RMN ^{1}H** δ: 3.80 (s, 3H), 7.04 (d, 1H, J = 8.86 Hz), 7.83 (dd, 1H, J = 8.86 Hz, J = 2.10 Hz), 8.53 (d, 1H, J = 2.10 Hz), 7.97 (sa, 2H, D_2O); **IR** 3472, 3341, 1702, 1632, 1294, 1258 1133 cm^{-1}; **EM** m/z: 196 (M^+), 165 (M^+- 31, 100 %), 180 (M^+- 16), 150 (M^+- 46)

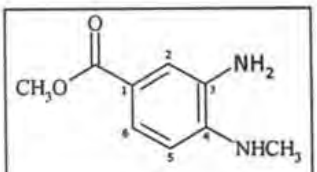
8.3.1.5 Procedimiento general para la reducción de 4-Amino-3-nitrobenzoderivados



8.3.1.5.1 3,4-Diaminobenzoato de metilo (53). En un frasco de hidrogenación se mezclaron, bajo atmósfera de nitrógeno, 4.20 g (0.021 mol) de **48** junto con 0.60 g de catalizador de Pd/C (5 %) en 200 mL de EtOH absoluto. El frasco se adaptó a un hidrogenador, se eliminó el aire presente en el vaso reactor mediante la inyección / expulsión (al vacío) de 30 lb/plg^2 de hidrógeno por triplicado; luego se cargó con hidrógeno hasta 60 lb/plg^2 e inició la agitación. La reacción se llevó acabo en 1.5 h con un consumo total de 78 lb/plg^2 de H_2, la mezcla se filtró sobre celita para eliminar el catalizador y el filtrado se llevó a sequedad por vacío. El sólido obtenido se recristalizó de agua y 100 mg de bisulfito de sodio para evitar la oxidación y carbón activado con un rendimiento de 2.19 g (62%): pf 107.1-107.5 °C [Lit. [68] 107.4-108.5 °C]; *Rf* 0.34 (Sistema 4) **RMN ^{1}H** δ: 3.69 (s, 3H), 4.65 (sa, 2H, D_2O), 5.27 (sa, 2H, D_2O), 6.48 (d, 1H, J = 8.10 Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 8.10 Hz, J = 2.10 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 2.10 Hz); **IR** 3436, 3364, 3200, 1692, 1317, 1237, 1630 y 1591 cm^{-1}; **EM** m/z: 166 (M^+, 100 %), 135 (M^+- 31).

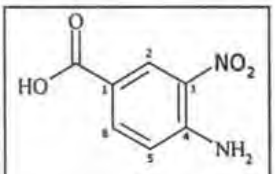


8.3.1.5.2 Ácido 3,4-diaminobenzoico (62). Este compuesto se preparó por el procedimiento general anterior. Se partió de 5.00 g (0.027 mol) de **61**, con un consumo total de 80 lb/plg^2 de H_2. El rendimiento de la reacción fue de 2.30 g (55%): pf 209.4-209.8 °C [Lit. [69] 209 °C]; R_f 0.23 (Sistema 5) **RMN ^{1}H** δ: 4.66 (sa, 2H, D_2O), 5.17 (sa, 2H, D_2O), 6.47 (d, 1H, J = 8.10 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 8.10 Hz, J = 1.95 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 1.95 Hz), 11.50 (sa, 1H, D_2O); **IR** 3330, 3207, 1624, 1367, 1304 y 1579 cm^{-1}; **EM** m/z: 152 (M^+, 100 %), 135 (M^+- 17).



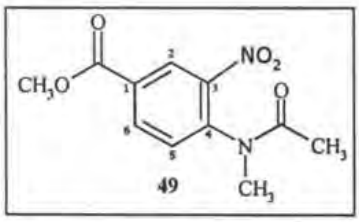
54

8.3.1.5.3 3-Amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (54). Este compuesto se preparó por el procedimiento general anterior. Se partió de 5.00 g (0.024 mol) de **50**, con un consumo total de 69 lb/plg^2 de H_2. El rendimiento de la reacción fue de 2.22 g (67%): pf 113.3-113. 9 °C; R_f 0.43 (Sistema 9) **RMN ^{1}H** δ: 2.92 (s, 3H), 3.25 (sa, 2H, D_2O), 3.85 (s, 3H), 6.59 (d, 1H, J = 8.41 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 2.10 Hz), 7.62 (dd, 1H, J = 8.41 Hz, J = 2.10 Hz); **IR** 3404, 3327, 2941, 1679, 1599, 1308 y 1222 cm^{-1}; **EM** m/z: 180 (M^+, 100 %), 165 (M^+- 15), 149 (M^+- 31).



61

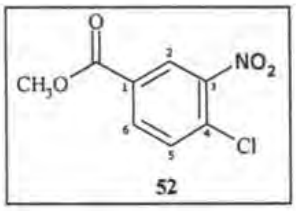
8.3.1.6 Ácido 4-amino-3-nitrobenzoato de metilo (61). Se suspendieron 15.00 g (0.076 mol) de **48** en 300 mL de MeOH junto con 8.58 g (0.153 mol) de KOH disueltos en 15 mL de agua. La suspensión se mantuvo en agitación magnética y temperatura de reflujo durante 3 h. Posteriormente, la mezcla de reacción fría se llevo a pH de 6 y el sólido precipitado se separó por filtración con vacío, se lavó y dejó secar al aire. El producto crudo se recristalizó de MeOH-H_2O con un rendimiento de 13.38 g (96%): pf 283.2-284.5 °C; R_f 0.47 (Sistema 1) **RMN ^{1}H** δ: 7.03 (d, 1H, J = 9.01 Hz), 7.83 (dd, 1H, J = 9.01 Hz, J = 2.10 Hz), 7.92 (sa, 2H, D_2O), 8.53 (d, 1H, J = 2.10 Hz) 12.80 (sa, 1H, D_2O); **IR** 3479, 3369, 1688, 1628 y 1254 cm^{-1}; **EM** m/z: 182 (M^+, 100 %), 152 (M^+- 30), 165 (M^+- 17), 136 (M^+- 46).



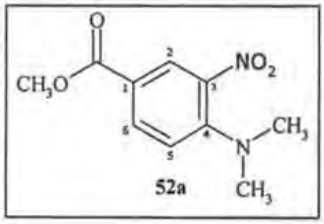
49

8.3.1.7 4-[Acetil(metil)amino]-3-nitrobenzoato de metilo (49). Se suspendieron 40.00 g (0.170 mol) de **47** y 31.76 g (0.252 mol, 23.8 mL) de $(CH_3)_2SO_4$ en 70 mL de acetona. La suspensión se agitó magnéticamente y se mantuvo a una temperatura entre 32-35 °C donde se adicionaron, gota a gota, 10.07 g (0.252mol) de NaOH en un tiempo de 3 h. Posteriormente, la

mezcla obtenida se concentró a sequedad y la resina resultante se lavó repetidas veces con agua, después se disolvió con EtOH caliente y se dejó cristalizar. Los cristales obtenidos se separaron por filtración con vacío, se lavaron con agua y se dejaron secar al aire. El rendimiento obtenido fue de 25.61 g (60%): pf 98.5-99.2 °C; R_f 0.57 (Sistema 6) **RMN ^{1}H** δ: 1.84 (s, 3H, $COCH_3$), 3.23 (s, 3H, NCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 7.52 (d, 1H, J = 8.31 Hz, H5), 8.36 (dd, 1H, J = 8.31 Hz, J = 1.65 Hz, H5), 8.64 (d, 1H, J = 1.65 Hz,); **RMN ^{13}C** δ: 21.9 ($CO\underline{C}H_3$), 36.6 (NCH_3), 52.9 (OCH_3), 131.5 C1, 126.7 C2, 131.2 C5, 134.9 C6, 141.1 C4, 146.6 C3, 163.9 OCO, 192.2 NCO; **IR** 2958, 1384 (-CH_3), 1725, 1316, 1297 (Ar-$\underline{C}$O-$\underline{O}$R), 1664 (ArN-$\underline{C{=}O}$), 1539, 1274 y 1261 (-NO_2).cm^{-1}; **EM (FAB+)** m/z: 253 (M^{+1}, 100%) 211 (M^{+1}-42).

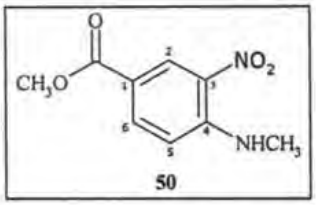


8.3.1.8 4-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo (52). Se suspendieron 200.00 g (0.992 mol) de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (**51**) y 166.68 g (1.984 mol) de $NaHCO_3$ en 600 mL de DMF y la mezcla se calentó a 40 °C durante 20 min con agitación magnética. Luego se adicionaron, lentamente, 187.68 g (1.488 mol, 141.6 mL) de $(CH_3)_2SO_4$; una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se llevo a una temperatura de 60 °C durante 3 h. Al término de ésta se filtró y se obtuvo un sólido anaranjado*; el filtrado se vertió sobre 500 g de hielo y la mezcla se mantuvo en agitación por 30 min. Durante este tiempo precipitó un sólido amarillo que se separó por filtración con vacío y lavó con agua, dejándose secar al aire. El producto crudo se recristalizó de MeOH con un rendimiento de 185.20 g (86%): pf 80.5-81.3 °C ; R_f 0.64 (Sistema 7) **RMN^{1}H** δ: 3.89 (s, 3H), 7.93 (d, 1H, J = 8.41 Hz), 8.18 (dd, 1H, J = 8.41 Hz, J = 2.10 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 2.10 Hz); **IR** 2961, 1716, 1538, 1291 y 1248 cm^{-1}; **EM** m/z: 215 (M^+), 217 (M^{+2}), 184 (M^+-31, 100 %), 186 (M^{+2}-31), 169 (M^+-46).



***Nota**: El sólido anaranjado filtrado, numerado como **52a**, se lavó con agua y se recristalizó de EtOH con un rendimiento de 12.19 g (6%): pf 65.4-66.6 °C; Rf 0.51 (Sistema 7) **RMN^{1}H** δ: 2.92

(s, 6H), 3.81 (s, 3H), 7.21 (d, 1H, J = 9.01 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 9.01 Hz, J = 2.10 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 2.10 Hz); **IR** 2956, 1704, 1612, 1383, 1303 y 1261 cm^{-1}; **EM** m/z: 224 (M^+), 149 (M^+-31-44, 100 %), 207 (M^+-17), 193 (M^+-31).



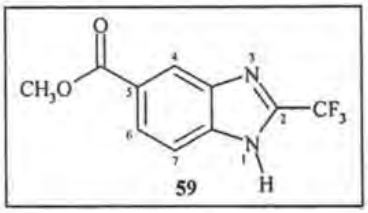
50

6.3.1.9 4-(Metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (50). En el vaso de 300 mL del reactor Parr se adicionaron 7.20 g (0.033 mol) de **52**, 13.68 g (0.099 mol) de K_2CO_3, 8.91 g (0.132 mol) de $CH_3NH_2 \cdot HCl$, 7.0 mL de agua y 200 mL de glima; el vaso se cerró y montó en un sistema de agitación mecánica con calentamiento constante a 130 °C durante 2 h. Posteriormente, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se decantó del residuo sólido; el decantado se llevó a sequedad formando un sólido amarillo que se separó por filtración con vacío y se lavó repetidas veces con agua fría. Se recristalizaron 2.0 g del producto crudo en EtOH-H_2O con un rendimiento de 1.85 g (92%): pf 145.1-145.9 °C; R_f 0.34 (Sistema 8) **RMN ^{1}H** δ: 3.09 (d, 3H, J = 1.72 Hz), 3.90 (s, 3H), 6.87 (d, 1H, J = 9.01 Hz), 8.08 (dd, 1H, J = 9.01 Hz, J = 1.72 Hz), 8.35 (sa, 1H, D_2O), 8.88 (dd, 1H, J = 1.72 Hz, J = 0.30 Hz); **IR** 3365, 1709, 1624, 1176, 1294 y 1225 cm^{-1}; **EM** m/z: 210 (M^+, 100 %), 179 (M^+-31), 193 (M^+-17), 149 (M^+-31-30).

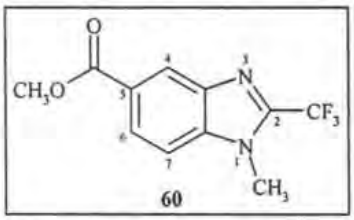
Un método alterno para la síntesis de este compuesto fue suspender 10.0 g (0.040 mol) de **49** en 50 mL de MeOH junto 2.47 g (0.044 mol) de KOH disueltos en 5.0 mL de agua. Esta mezcla se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente durante 2 h. Después se neutralizó con una disolución de H_2SO_4 (10 %) y el sólido precipitado se separó por filtración con vacío y se lavó repetidas veces con agua dejándose secar al aire. El sólido obtenido se recristalizó de EtOH-H_2O con un rendimiento de 8.28 g (90%): pf 144.9-146.1 °C, las demás constantes tanto físicas como espectroscópicas fueron las mismas.

8.3.2 Intermediarios

8.3.2.1 Procedimiento general para la síntesis de los 2-(Trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilatos de metilo

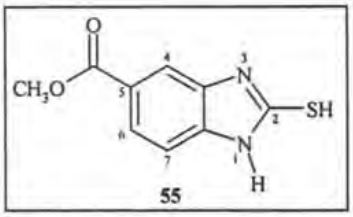


8.3.2.1.1 2-(Trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxilato de metilo (59). Se mezclaron 1.54 g (0.009 mol) de **53** con 2.11 g (0.018mol, 1.4 mL) de ácido trifluoroacético y bajo atmósfera de nitrógeno con agitación magnética se calentó a 70 °C durante 3 h. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido formado se lavó con agua repetidas veces. Luego el sólido se disolvió en AcOEt y se calentó con carbón activado durante 2 h. Poseriormente, se filtró sobre celita y se concentró el disolvente por vacío; el sólido obtenido se recristalizó de EtOH con un rendimiento de 2.0 g (89%): pf 163.0-164.0 °C; R_f 0.43 (Sistema 9); **RMN ^{1}H** δ: 3.88 (s, 3H, CH_3), 7.80 (d, 1H, J = 8.41 Hz, H7), 7.97 (dd, 1H, J = 8.41 Hz, J = 0.90 Hz, H6), 8.31 (sa, 1H, H4) 14.36 (sa, 1H, D_2O, NH); **IR** 3249 (C-NH-CN), 1698 (Ar-CO-OR), 1322, 1187, 1147 (Ar-CF_3) y 1290 (ArCO-O-R) cm^{-1}; **EM** m/z: 244 (M^+), 213 (M^+-31, 100 %), 225 (M^+- 19), 185 (M^+- 31-28).

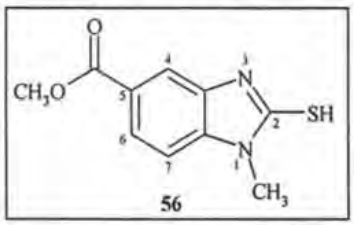


8.3.2.1.2 1-Metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (60). Este compuesto se preparó por el procedimiento general anterior. Se inició con 5.68 g (0.031 mol) de **54**. El producto obtenido se recristalizó de MeOH con un rendimiento de 7.61 g (94%): pf 118.8-119.7 °C; *Rf* 0.53 (Sistema 9); **RMN ^{1}H** δ: 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (c, 3H, J = 0.90 Hz, NCH_3), 7.76 (dd, 1H, J = 8.71 Hz, J = 0.90 Hz, H7), 8.08 (dd, 1H, J = 8.71 Hz, J = 1.50 Hz. H6), 8.40 (dd, 1H, J = 1.50 Hz, J = 0.90 Hz, H4); **IR** 2962, 1342 (CH_3), 1726 (Ar-CO-OR), 1306 (ArCO-OR), 1271, 1176 y 1131 (Ar-CF_3) cm^{-1}; **EM** m/z: 258 (M^+), 227 (M^+-31, 100 %), 239 (M^+- 19), 199 (M^+- 31-28), 130 (M^+- 17-28-69).

8.3.2.2 Procedimiento general para la síntesis de los 2-(Mercapto)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilatos de metilo

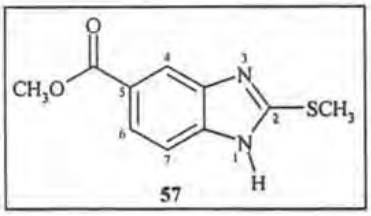


8.3.2.2.1 2-(Mercapto)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxilato de metilo (55). Se suspendieron 10.0 g (0.060 mol) de **53** en 180 mL de EtOH absoluto junto con 7.77 g (0.102 mol, 6.1 mL) de CS_2, 4.71 g (0.084 mol) de KOH disueltos en 15 mL de agua. La reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno, agitación magnética y calentamiento entre 50-55 °C durante 1 h. Al finalizar la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre 500 g de hielo y se llevo a pH 5 con una disolución de H_2SO_4 (10%). El producto sólido obtenido se separó por filtración con vacío, lavó y se dejó secar al aire; éste se recristalizó de EtOH-H_2O con un rendimiento de 10.68 g (85%): pf 304.7-308.7 °C; R_f 0.50 (Sistema 4); **RMN ^{1}H** 3.83 (s, 3H, CH_3), 7.21 (d, 1H, J = 8.41 Hz, H7), 7.64 (d, 1H, J = 1.20 Hz, H4), 7.75 (dd, 1H, J = 8.41 Hz, J = 1.20 Hz, H6), 12.84 (sa, 2H, D_2O, SH, NH); **IR** 3308 (C-NH-CN), 1690 (Ar-CO-R), 1300 (ArCO-OR) y 1173 (-C-SH) cm^{-1}; **EM** m/z: 208 (M^+, 100%) 177 (M^+-31), 149 (M^+- 31-28).

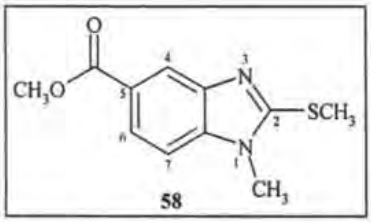


8.3.2.2.2 1-Metil-2-(mercapto)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (56). Este compuesto se preparó por el procedimiento general anterior. Se partió de 5.90 g (0.033 mol) de **54**. El producto obtenido se recristalizó de MeOH con un rendimiento de 6.32 g (86%): pf 257.1-257.5 °C; R_f 0.31 (Sistema 2); **RMN ^{1}H** 3.63 (s, 3H, NCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 7.33 (d, 1H, J = 6.30 Hz, H7), 7.61 (d, 1H, J = 1.20 Hz, H4), 7.74 (dd, 1H, J = 6.30 Hz, J = 1.20 Hz, H6), 12.94 (sa, 1H, D_2O, SH); **IR** 2947 (-CH_3), 1707 (Ar-CO-OR), 1308 y 1257 (ArCO-OR) cm^{-1}; **EM** m/z: 222 (M^+, 100%) 191 (M^+-31), 163 (M^+- 31-28), 130 (M^+- 31-28-33).

8.3.2.3 Procedimiento general para la síntesis de los 2-(Metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilatos de metilo

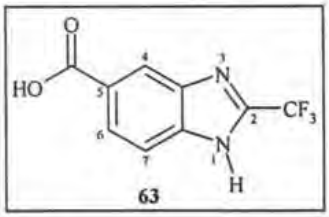


8.3.2.3.1 2-(Metiltio)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxilato de metilo (57). Se mezclaron en 190 mL de acetona, 10.0 g (0.048 mol) de **55** y 0 2.73 g (0.0485 mol) de KOH disueltos 5 mL de agua. La reacción se llevó a cabo en atmósfera inerte de N_2, agitación magnética y una temperatura entre 0-5 °C; luego se adicionó lentamente 3.3 mL de CH_3I cuidando que el pH de la reacción estuviera entre 9-10. Al finalizar, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se ajustó a pH neutro con una disolución de H_2SO_4 (10%); el sólido precipitado se separó por filtración con vacío, se lavó y dejó secar al aire. El producto crudo se recristalizó en MeOH con un rendimiento de 9.18 g (86%): pf 106.0-107.7 °C; R_f 0.40 (Sistema 4); **RMN ^{1}H** δ: 2.61 (s, 3H, SCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 7.40 (d, 1H, J = 8.39 Hz, H7), 7.66 (dd, 1H, J = 8.39 Hz, J = 1.5 Hz, H6), 7.90 (sa, 1H, H4), 12.78 (sa, 1H, D_2O, NH); **IR** 3422 (C-NH-CN), 2917 (CH_3), 1716 (Ar-CO-OR), 1295 (ArCO-OR) y 1353 (SCH_3) cm^{-1}; **EM** m/z: 222 (M^+, 100%) 191 (M^+-31), 189 (M^+- 33), 163 (M^+- 59).



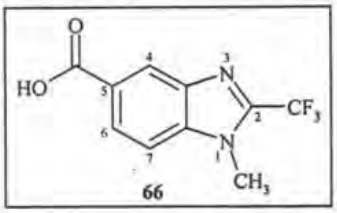
8.3.2.3.2 1-Metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (58). Este compuesto se preparó por el procedimiento general anterior. Se partió de 5.50 g (0.025 mol) de **56**; el producto obtenido se recristalizó de MeOH-H_2O con un rendimiento de 5.22 g (88%): %): pf 116.1-117.1 °C; R_f 0.51 (Sistema 4); **RMN ^{1}H** δ: 2.72 (s, 3H, SCH_3), 3.65 (s, 3H, NCH_3) 3.84 (s, 3H, OCH_3), 7.49 (d, 1H, J = 8.41 Hz, H7), 7.77 (dd, 1H, J = 8.41 Hz, J = 1.50 Hz, H6), 8.06(d, 1H, J = 1.50 Hz, H4); **IR** 2988, 2946, 1376, 1354, 1344 (CH_3), 1706 (Ar-CO-OR), 1321 y 1301 (ArCO-OR)cm^{-1}; **EM** m/z: 236 (M^+,100%) 221 (M^+-15), 203 (M^+- 33), 190 (M^+- 46).

8.3.2.4 Procedimiento general para la síntesis de los Ácidos 1*H*-bencimidazol-5-carboxílicos 2-sustituidos

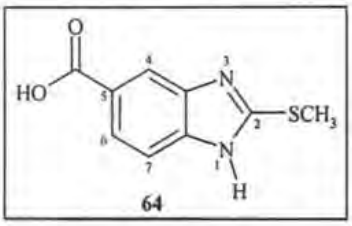


8.3.2.4.1 Ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxílico (63). Se disolvieron 2.0 g (0.008 mol) de **59** en 20 mL de MeOH y se adicionaron 1.15g (0.020 mol) de KOH disueltos en 5 mL de agua. La reacción se llevó acabo en condiciones de atmósfera inerte, agitación magnética y temperatura de reflujo durante 2.5 h. Al finalizar, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se llevó a pH 5 con una disolución de H_2SO_4 (20 %); el sólido formado se separó por filtración con vacío, se lavó y dejó secar al aire. El producto crudo se recristalizó de MeOH-H_2O con un rendimiento de 1.50 g (80%): pf 279.0-280.0 °C; R_f 0.29 (Sistema 9); **RMN** ^{1}**H** δ: 7.78 (d, 1H, J = 8.41 Hz, H7), 7.97 (d, 1H, J = 8.41 Hz, H6), 8.30 (sa, 1H, H4), 13.04 (sa, 1H, D_2O, OH), 14.33 (sa, 1H, D_2O, NH); **IR** 3461 (C-NH-CN), 3172 (ArCOO-H), 1656 (Ar-CO-OH), 1323, 1192, 1154 (Ar-CF_3) y 1304 (ArCO-O-R) cm^{-1}; **EM** m/z: 230 (M^+, 100 %), 213 (M^+-17), 211 (M^+- 19), 185 (M^+- 31-28).

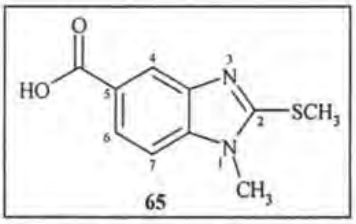
Un método alternativo para la síntesis de este compuesto fue suspender 5.0 g (0.033 mol) de **62** con 25 mL de ácido clorhídrico, 10 mL de agua y 7.4 g (0.065 mol) de ácido trifluoroacético; la reacción se mantuvo en condiciones de atmósfera inerte, agitación magnética y calentamiento a temperatura de reflujo durante 3 h. Al término de la reacción se vertió sobre 200 mL de agua fría y el sólido obtenido se separó por filtración con vacío, se lavó y dejó secar al aire. El producto crudo se disolvió y calentó en AcOEt con carbón activado durante 2 h; luego se filtró sobre celita y el filtrado se concentró a sequedad con vacío. El sólido obtenido se recristalizó de EtOH-H_2O con un rendimiento de 6.95 g (92%): pf 279.0-280 °C, las demás constante físicas fueron las mismas.



8.3.2.4.2 Ácido 1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (66). Este compuesto se preparó por el procedimiento general de ácidos bencimidazólicos. Se partió de 8.13 g (0.031 mol) de **60** y el producto obtenido se recristalizó de EtOH-H_2O con un rendimiento de 6.41 g (83%): pf 256.8-257.8 °C; R_f 0.29 (Sistema 4); **RMN ^{1}H** δ: 3.97 (d, 3H, J = 0.90 Hz, NCH_3), 7.81 (d, 1H, J = 8.71 Hz, H7), 8.01 (dd, 1H, J = 8.71 Hz, J = 1.20 Hz, H6), 8.34 (d, 1H, J = 120 Hz, H4), 13.00 (sa, 1H, D_2O, OH); **IR** 2566 (ArCO<u>O-H</u>), 1693 (Ar-<u>CO</u>-OH), 1268, 1183 y 1142 (Ar-CF_3) cm^{-1}; **EM** m/z: 244 (M^+, 100 %), 227 (M^+-17), 199 (M^+- 17-28), 130 (M^+- 17-28-69).



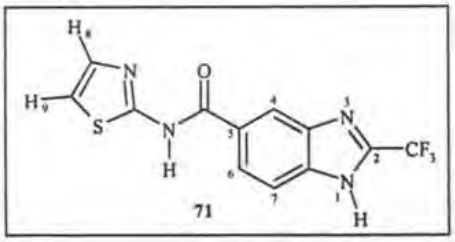
8.3.2.4.3 Ácido 2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxílico (64). Este compuesto se preparó por el procedimiento general de ácidos bencimidazólicos. Se partió de 6.0 g (0.027 mol) de **57** y el producto se recristalizó de MeOH-H_2O con un rendimiento de 4.61 g (82%): pf 142.5-147.1 °C; R_f 0.40 (Sistema 4); **RMN ^{1}H** δ: 2.70 (s, 3H, SCH_3), 7.48 (sa, 1H, H7), 7.75 (dd, 1H, J = 8.41 Hz, J = 1.50 Hz, H6), 7.97 (sa, 1H, H4), 12.68 (sa, 1H, D_2O, OH), 12.83 (sa, 1H, D_2O, NH); **IR** 3408 (C-<u>NH</u>-CN), 2932, 1483, 1356 (CH_3), 1677 (Ar-<u>CO</u>-OH), 1296 (Ar<u>CO-O</u>H) y 1353 (SCH_3) cm^{-1}; **EM** m/z: 208 (M^+, 100 %), 207 (M^+-1), 175 (M^+-33).



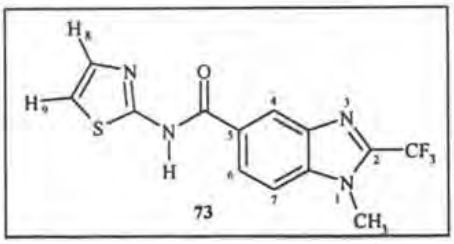
8.3.2.4.4 Ácido 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (65). Este compuesto se preparó por el procedimiento general de ácidos bencimidazólicos. Se partió de 7.86 g (0.033 mol) de **58** y el producto se suspendió de MeOH con un rendimiento de 7.0 g (95%): pf 289.6-291.1 °C; R_f 0.48 (Sistema 4); **RMN ^{1}H** δ: 2.73 (s, 3H, SCH_3), 3.69 (s, 3H, NCH_3), 7.53 (dd, 1H, J = 8.41 Hz, J = 0.60 Hz, H7), 7.80 (dd, 1H, J = 8.41 Hz, J = 1.50 Hz, H6), 8.07 (dd, 1H, J = 1.50 Hz, J = 0.60 Hz,

H4), 12.69 (sa, 1H, D_2O, OH); **IR** 2940, 1365, 1346, (CH_3), 1691 (Ar-CO-OH), 1288 (ArCO-OH) cm^{-1}; **EM** m/z: 222 (M^+, 100 %), 221 (M^+-1), 207 (M^+-15), 189 (M^+-33), 176 (M^+-46).

8.3.2.5 Procedimiento general para la síntesis de las *N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazoles-5-carboxamidas 2-sustituidas

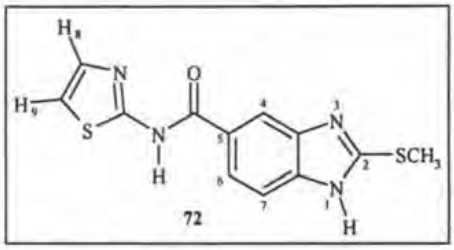


8.3.2.5.1 *N*-(1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (71). Se suspendieron 3.0 g (0.013 mol) de **63** en 60 mL de benceno seco y se adicionaron 9.28 g (0.078 mol, 5.7 mL) de cloruro de tionilo. La reacción se realizó en condiciones anhidras, agitación magnética y calentamiento a temperatura de reflujo durante 3-5 h; después, se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida; para eliminar las trazas de cloruro de tionilo se destiló nuevamente con benceno (3 x 20 mL). Al sólido obtenido se le adicionaron 1.30 g (0.013 mol) de 2-aminotiazol, 1.64 g (0.019 mol) de $NaHCO_3$ y 15 mL de acetona; esta mezcla resultante se mantuvo en condiciones anhídras, agitación magnética y calentamiento a 50 °C durante 2-4 h; luego, se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto obtenido se separó por filtración con vacío, se lavo con agua y se dejó secar al aire. El producto crudo se repulpó de EtOH con un rendimiento de 3.0 g (74%): pf 285.9-287.3 °C; R_f 0.49 (Sistema 1); **RMN ^{1}H** δ: 7.27 (d, 1H, J = 3.30 Hz, H9), 7.56 (d, 1H, J = 3.30 Hz, H8), 7.82 (d, 1H, J = 8.71 Hz, H7), 8.11 (dd, 1H, J = 8.71 Hz, J = 1.20 Hz, H6), 8.55 (d, 1H, J = 1.20 Hz, H4), 12.73 (sa, 1H, D_2O, NH, NHCO); **IR** 3075 (SC=CH), 1672 (NH-CO-R), 1325 (SC=CH), 1186, 1161 (Ar-CF_3) cm^{-1}; **EM** m/z: 312 (M^+) 213 (M^+-99, 100 %), 293 (M^+-19), 185 (M^+-99-28).



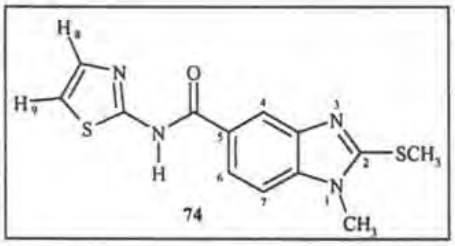
73

8.3.2.5.2 1-Metil-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (73). Este compuesto se preparó por el procedimiento general de carboxamidas bencimidazólicas. Se partió de 3.0 g (0.012 mol) de **66** y el producto obtenido se suspendió en MeOH con un rendimiento de 3.63 g (90%): pf 291.1-291.7 °C; R_f 0.54 (Sistema 1); **RMN ^{1}H** δ: 4.02 (s, 3H, J = 0.60 Hz, NCH_3), 7.28 (d, 1H, J = 3.75 Hz, H9), 7.57 (d,1H, J = 3.75 Hz, H8), 7.94 (d, 1H, J = 8.69 Hz, H7), 8.20 (dd, 1H, J = 8.69 Hz, J = 1.35 Hz, H6), 8.63 (d, 1H, J = 1.35 Hz, H4), 12.47 (sa, 1H, D_2O, NHCO); **IR** 3134 (SC=CH), 2947 (CH_3), 1666 (NH-CO-R), 1321, 1178 y 1114 (Ar-CF_3)cm^{-1}; **EM** m/z: 326 (M^+) 227 (M^+-99, 100 %), 307 (M^+-19), 199 (M^+-99-28).



72

8.3.2.5.3 2-(Metiltio)-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (72). Este compuesto se preparó por el procedimiento general de carboxamidas bencimidazólicas. Se partió de 3.0 g (0.014 mol) de **64** y el producto obtenido se suspendió en EtOH con un rendimiento de 1.88 g (46%): pf 263.5-264.5 °C; R_f 0.33 (Sistema 5); **RMN ^{1}H** δ: 2.72 (s, 3H, SCH_3), 7.25 (d, 1H, J = 3.60 Hz, H9), 7.54 (d, 1H, J = 3.60 Hz, H8), 7.45-7.48 (d, 1H, J = 8.48 Hz, H7), 7.90 (dd, 1H, J = 8.48 Hz, J = 1.80 Hz, H6), 8.16 (m, 1H, H4), 12.87 (sa, 1H, D_2O, NH), 12.93 (sa, 1H, D_2O, NHCO); **IR** 3155 (SC=CH), 2928, 1481, 1345 (CH_3), 1650 (NH-CO-R), 1304 (SC=CH) cm^{-1}; **EM** m/z: 290 (M^+) 191 (M^+-99, 100 %), 274 (M^+-16), 163 (M^+-99-28).



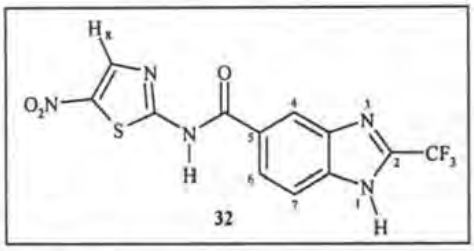
74

8.3.2.5.4 1-Metil-2-(metiltio)-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (74). Este compuesto se preparó por el procedimiento general de carboxamidas bencimidazólicas. Se partió

de 3.0 g (0.013 mol) de **65** y el producto obtenido se suspendió en EtOH con un rendimiento de 2.86 g (72%): pf 245.2-245.9 °C; R_f 0.43 (Sistema 5); **RMN ^{1}H** 2.76 (d, 3H, J = 0.90 Hz, NCH_3), 3.71 (s, 3H, SCH_3), 7.26 (dd, 1H, J = 3.60 Hz, H9), 7.56 (dd, 1H, J = 3.60 Hz, H8), 7.60 (d, 1H, J = 8.71 Hz, H7), 7.98 (d, 1H, J = 8.71 Hz, H6), 8.32 (sa, 1H, H4), 12.87 (sa, 1H, D_2O, NHCO); **IR** 3160 (SC=CH), 2926, 1353 (CH_3), 1655 (NH-CO-R), 1307 (SC=CH) cm^{-1}; **EM** m/z: 304 (M^+) 205 (M^+-99, 100 %), 289 (M^+-15), 177 (M^+-99-28).

8.3.3 Productos Finales

8.3.3.1 Procedimiento general para la síntesis de las *N*-(-5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas 2-sustituidas



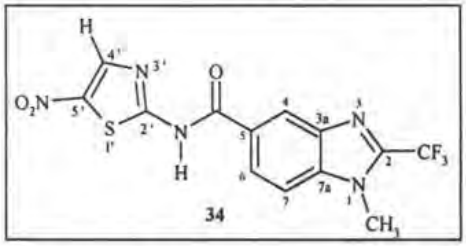
8.3.3.1.1 *N*-(-5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (32)

Método I. Se suspendieron 3.0 g (0.013 mol) de **63** en 30 mL de benceno seco y se adicionaron 9.28 g (0.078 mol, 5.7 mL) de cloruro de tionilo. La reacción se realizó en condiciones anhidras, agitación magnética y calentamiento a temperatura de reflujo durante 3-5 h; después, se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Para eliminar las trazas de cloruro de tionilo se destiló nuevamente con benceno (3 x 20 mL). Al sólido obtenido se le adicionaron 1.89 g (0.013 mol) de 2-amino-5-nitrotiazol, 3.0 mL de THF y 1.31 g (0.013 mol, 1.81 mL) de trietilamina; la reacción se realizó en condiciones anhidras, con agitación mecánica y a una temperatura de 60 °C durante 2-3 h. Posteriormente, se dejó enfriar a temperatura ambiente y la resina obtenida se vertió sobre 100 mL de agua; esta mezcla permaneció en agitación por 1 h y el sólido obtenido se separó por filtración con vacío, se lavó y dejó secar al aire. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, sobre gel de sílice 60 (0.2-0.5 mm), eluida con Hexano/AcOEt (40:60), con un rendimiento del 22%: pf 265.5-266.4 °C; R_f0.38 (Sistema 1); **RMN ^{1}H** δ: 7.84 (d, 1H, J = 8.71 Hz, H7), 8.05 (d, 1H, J = 8.71 Hz, H6), 8.51

(sa, 1H, H4), 8.59 (s, 1H, H4'), 13.70 (sa, 1H, D_2O, NH), 14.44 (sa, 1H, D_2O, NHCO); **RMN ^{13}C** δ: 116.26 C7, 11975 (c, *J*= 269 Hz, CF_3), 120.32 C4, 125.38 C6, 127.75 C5, 142.35 (C4',C3a, C7a), 143.82 C5', 143.88 (c, *J*= 39.3 Hz, C2), 163.05 C2', 166.71 C=O; **IR** 3116 (SC=CH), 1677 (NH-CO-R), 1494, 1312, 1281 (-NO_2), 1156, 1129 (Ar-CF_3) cm^{-1}; **EM** m/z: 357 (M^+) 213 (M^+-144, 100 %), 338 (M^+-19), 185 (M^+-144-28).

Método II. Se suspendieron 0.50 g (0.002 mol) de **71** en 5 mL de H_2SO_4 a una temperatura entre 0-5 °C, luego se adicionaron 0.12 g (0.002 mol, 0.08 mL) de HNO_3, la reacción permaneció en agitación magnética y a baja temperatura (0-4 °C) durante 2 h; después, la mezcla se vertió sobre 10 g de hielo, se llevo a pH de 6 y el sólido precipitado se separó por filtración con vacío, se lavó y dejó secar al aire. El producto crudo se recristalizó de $CHCl_3$-Hexano con un rendimiento de 0.51 g (90%). Las constantes físicas y espectroscópicas fueron las mismas.

Método III. Se disolvieron 0.50 g (0.002 mol) de **71** en 2 mL de anhídrido acético a temperatura ambiente, luego se adicionaron 0.17 g (0.003 mol, 0.11 mL) de HNO_3 fumante, la reacción permaneció en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 30 min., luego se llevo a 40-50 °C durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se vertió sobre 10 g de hielo y el sólido precipitado se mantuvo en agitación y calentamiento durante 30 min para hidrolizar el producto *N*-acilado; finalmente, el sólido obtenido se separó por filtración con vacío, se lavó y dejó secar al aire. El producto crudo se recristalizó de $CHCl_3$-Hexano con un rendimiento de 0.41 g (72%). Las constantes físicas y espectroscópicas fueron las mismas.



8.3.3.1.2 1-Metil-*N*-(-5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (34)

Método I. Este compuesto se preparó por el procedimiento general de nitrocarboxamidas bencimidazólicas. Se partió de 3.0 g (0.012 mol) de **66**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, sobre gel de sílice 60 (0.2-0.5 mm), eluida con Hexano/AcOEt (50:50), con un rendimiento del 49%: pf 281.1-281.8 °C; R_f 0.44 (Sistema 4); **RMN ^{1}H** δ: 4.13 (d,

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson, R. C. A., Reynoldson, J. A., Giardia and Giardiasis. *Advances in Parasitology* **1993**, *32*, 70-131.
2. Soulsby, E. J. L., *Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos*, 7ª ed., México, Nueva Editorial Interamericana, 1987.
3. Urquhart, G. M., Armour, J., Duncan, J. L., Dunn, A. M., Jennings, F. W., *Veterinary Parasitology*, 5th ed., London, Longmans Scientific & Technical, 1992.
4. Encinas-García, R., Quiroz-Romero, H., Guerrero-Molina, C., Ochoa-Galván, P., Frecuencia de fasciolasis hepática e impacto económico en bovinos sacrificados en Ferreira, México, *Vet. Mex.* **1989**, *20*, 423-426.
5. López, A. M., Síntesis de un derivado biorreversible del (R), (S)-5(6)-(1-Fenil-1-hidroxi) metil-2-metoxicarbonilamino–1H-bencimidazol. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2002, 1-11.
6. Townsend, L.B., Wise, D. S., The Synthesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles. *Parasitology Today* **1990**, 6, 107.
7. Sánchez, D. M. R., Síntesis de derivados del 1-Metilbencimidazol con actividad antihelmíntica potencial, Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM, 1999.
8. Navarrete, V. J. G., Síntesis y actividad biológica de 2-(Trifluorometil)bencimidazoles, Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM, 2000.
9. Raether W., Hänel H., Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity, *Parasitology Research* **2003**, *90*, S19-S39.
10. Diaz E., Mondragon J., Ramirez E., Bernal R., Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico, *American Journal of Tropical Medicinal and Hygenie* **2003**, *68*, 384-385.
11. Adagu S., Nolder D., Warhurst D., Rossignol J.F., In vitro activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Trichonomas vaginalis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2002**, *49*, 103-111.
12. Matysiak-Budnik T., Mégraud F., Heyman M., In-vitro transfer of nitazoxanide across the intesnal epithelial barrier, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2002**, *54*, 1413-1417.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13. Valdez, G. J., Diseño, síntesis y actividad biológica de *1H*-bencimidazoles, Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM, 2000.

14. Navarrete-Vázquez G., Cedillo R., Hernández-Campos A., Yépez L., *et. al*, Synthesis and antiparasitic activity of 2-(trifluoromethyl)-benzimidazole derivates, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 187-190.

15. Horton, R. J., Bencimidazoles in a Wormy World. *Parasitology Today* **1990**, 6 (4), 106.

16. Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A. R., Linda, P., The tautomerism of heterocycles, Academic Press, New York, 1978. pp. 395-396, 425-426

17. Katritzky, A. R., Rees, C. W., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 5, Pergamon Press, Great Britain, 1984. pp 345-372.

18. Grimmett M. R., Imidazole and Benzimidazole Synthesis, Academic Press, Gran Bretaña, 1997.

19. Grenda V. J., Jones R. E., Gal G., Sletzinger M., Novel Preparation of Benzimidazoles from N-Arylamidinas, New Synthesis of Thiabendazole, *Journal of Organic Chemistry* **1965**, *30*, 259-260.

20. Katritzky A. R., Rachwal S., New Routes to Selectively Methylated Benzimidazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1994**, *31*, 775-779.

21. Frachey, G., Crestini, C., Bernini, R., Saladino, R., Mincione, E., Oxidation of 2-Mercaptobenzoxaheterazoles by Dimethyldioxirane. A new method for a synthesis of C-2 substituted benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2621-2630.

22. Holan G., Samuel E. L., Ennis B. C., Hinde R. W., 2-Trihalogenomethyl benzoxazoles. Part I, Formation, *Journal of Chemical Society* **1967**, *C*, 20-25.

23. Uhlig, F., Snyder, R., Advances in Organic Chemistry, Methods and Results, Vol. 1, Interscience Publishers, Inc., New York, 1960. p. 48.

24. Hein, D. W., Alheim, R. J., Leavitt, J. J., The Use of Polyphosforic Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *Journal of the American Chemical Society* **1957**, *79*, 427.

25. Ören, I., Temiz, Ö., Yalcin, I., Sener, E., Altanlar, N., Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2,5- and/ or 6-substituted benzoxazole and bencimidazole derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **1998**, *7*, 153.

26. Paquette, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 6, John Wiley & Sons, England, 1995. pp. 4168-4169.

27. Terashima, M., Ishi, M., A Facile Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles. *Synthesis* **1982**, 484.

28. Paquette, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 8, pp. 5405-5407.

29. Greiner, O., Pastor, R., Cambon, A., Synthese de F-Alkyl-2-Benzoxazoles. *Journal of Fluorine Chemistry* **1984**, *25*, 513.

30. Acheson, R. M., An Introduction to the Chemistry of Heterocycles Compounds, 3rd ed., John Wiley and Sons, New York, 1982. pp. 375-376.

31. DeLuca, M. R., Kerwin, S. M., The para-Toluensulfonic Acid-Promoted Synthesis of Benzoxazoles and Bencimidazoles from Diacylated Precursors. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 457.

32. Bougrin K., Loupy A., Petit A., Daou B., Soufiaoui M., Nouvelle voei de synthèse des 2-trifluorométhylarylimidazoles sur montmorillonite K10 en 'milieu sec' sous micro-onde. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 163-168.

33. Fieser, M., Fieser, L. F., Reagents for Organic Synthesis, Vol 5, John Wiley & Sons, USA, 1975. p. 581.

34. Ito, Y., Inubushi, Y., Zenbayashi, M., Tomita, S., Saegusa, T., Synthetic Reactions by Complex Catalysts XXXI. A Novel and Versatile Method of Heterocycles Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 4447.

35. Ito, Y., Ito, I., Hirao, T., Saegusa, T., Synthetic Reactions by Complex Catalysts XXXV. A Facile Synthetic Method of Cyclic Imino Etheres and Imino Thioethers. *Synthetic Communications* **1974**, *4*, 97.

36. López, G. R., Síntesis del 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-trifluorometil-1*H*-bencimidazol, análogo del triclabendazol, con potencial actividad antihelmíntica, Tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2001.

37. Hernández, C. M. A., Síntesis de bencimidazoles con actividad antihelmíntica potencial, Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM, 1990.

38. Van Allan, J. A., Deacon, B. D., 2-Mercaptobencimidazol. *Organic Synthesis Collective* Vol. IV, **1963**, 569-570.

39. Beilstein Organsche Chemie, Band XXVII, 181.

40. Crank G., Makin M. I. H., Photochemical Conversion of o-Phenylenediamine and o-Aminophenol into Heterocyclics. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1989**, *26*, 1163-1165.

41. Bergman J., Sand P., A New Procedure for Alkylation of Nitrogen Heterocycles using Dialkyl Oxalates and Alkoxides. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 1957-1960.

42. Vargas Benítez P., Síntesis de derivados del 5-aminocarbonil-1*H*-bencimidazol con potencial actividad antiparasitaria, Tesis de licenciatura, Escuela de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, 2002.

43. Smith K., Musson A., DeBoos G., A Novel Method for the Nitration of Simple Aromatic Compounds. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 8448-8454.

44. Bosch E., Kochi K., Thermal and Photochemical Nitration of Aromatic Hydrocarbons with Nitrogen Dioxide. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 3314-3325.

45. Sparks A. K., Solvent Effects in Aromatics Nitration. Nitration by Acyl Nitrates, **1966**, *31*, 2299-2302.

46. Olah G. A., Wang Q., Li X., Bucsi I., Aromatic Nitration with Nitrate or Nitric Acid and Boron Trifluoride Monohydrate. *Synthesis* **1992**, 1085-1089.

47. Fersht A. R., Jencks W. P., The Acetylpyridinium Ion Intermediate in Pyridine-Catalyzed Hydrolysis and Acyl Transfer Reactions of Acetic Anhydride. Observation, Kinetics Structure-Reactivity Correlations, and Effects of Concentrated Salt Solutions. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 5432-5442.

48. Sifniades S., Nitration of Acetoacetate Esters by Acetyl Nitrate. A High Yield Synthesis of Nitroacetoacetate and Nitroacetate Esters. *Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40*, 3562-3566.

49. Carey F. A., Advanced Organic Chemistry, Part B, 4th edition, Kluwer Academic/ Plenum Publishers, New York, 2001. pp 693-695.

50. Smith M. B., March J., MARCH'S Advanced Organic Chemistry, 5th edition, John Wiley & Sons Inc, New York, 2001. pp 696-699.

51. Becker H., Berger W., Domschke G., Fanghänel E., *et al*, Organicum, Pergamon Press LTD, German Democratic Republic, 1973. pp 313-316.

52. Adams R., Ulich L. H., The Use of Oxalyl Chloride and Bromide for Producing Acid Chlorides, Acid Bromides or Acid Anhydrides. III. *Journal of the American Chemical Society* **1920**, *42*, 599-611.

53. Furnish B., Hannaford A., Smith P., Tatchell A., Vogels A text-book of Practical Organic Chemistry, 3ª ed., Longmans Scientific & Technical, Great Britain,1990, pp. 693-697, 916-918.

54. Sorrell T. N., Organic Chemistry, Sausalito, California, 1999, pp 929-932.

55. Höfle G., Steglich W., Vorbrüggen H., 4-Dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation Catalysts. *Angewandte Chemie* **1978**, *17*, pp 569-582.

56. Kumar S., Seth M., Bhaduri A., Visen P., Misra A., Gupta S., Fatima N., Katiyar J., Chatterjee R., Sen A., Synthesis and Anthelmintic Activity of Alkyl 5(6)-(Substituted-carbamoyl)- and 5(6)-(Disubstituted-carbamoyl)benzimidazole-2-carbamates an Related Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry* **1984**, *27*, 1083-1089.

57. Grundy J., James B. G., Pattend G., Esterification of Sterically Hindered Carboxylic Acids Using Dimethyl Sulphate. *Tetrahedron Letters* **1972**, *9*, 757-758.

58. Warren S., Organic Synthesis: The Disconnection Approach, John Wiley & Sons, Great Britain, 1984, pp 11-12.

59. Wade L. G. Jr, Química Orgánica, 2ª edición, Prentice Hall, 1993, México, pp. 970-971.

60. Seth P. P., Dale E. R., Jefferson E. A., Swayze E. E., Efficient solution phase synthesis of 2-(*N*-acyl)-aminobenzimidazoles. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7303-7306.

61. Manjarrez A. N., Luna C. H. M., Pérez M. H. I., Soria A. O., Obtención de o-Fenilendiaminas Sustituidas con Cloruro Estanoso en Medios No Acuosos. *Revista de la Sociedad Química de México* **1986**, *30*, 52-54.

62. Valor calculado por el programa computacional "Advanced Chemistry Development" (ACD/labs Software Solaris V 4.67 1994-2004).

63. Smith M. B., March J., *op. cit.* p. 1184.

64. Vargas Benítez P., *op. cit.* p. 47.

65. Vargas Benítez P., *op. cit.* p. 34

66. Vargas Benítez P., *op. cit.* p. 35.

67. Vargas Benítez P., *op. cit.* p. 36.

68. Vargas Benítez P., *op. cit.* p. 38.

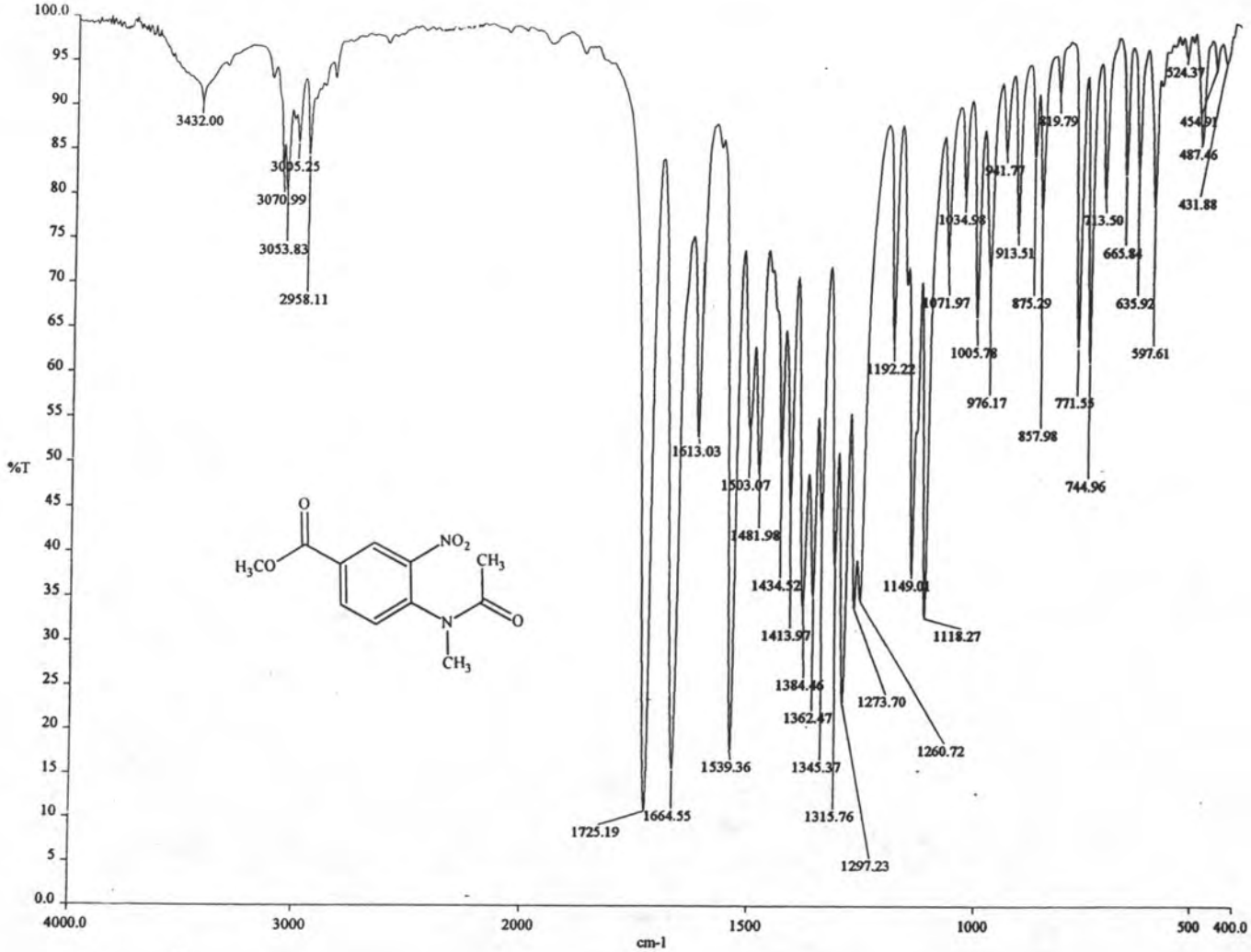
69. El pf del producto comercial es 209 °C

70. Grasselli, J. G., Ritchey, W. M., Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds, Vol. II, 2nd ed., CRC Press, USA, 1982.

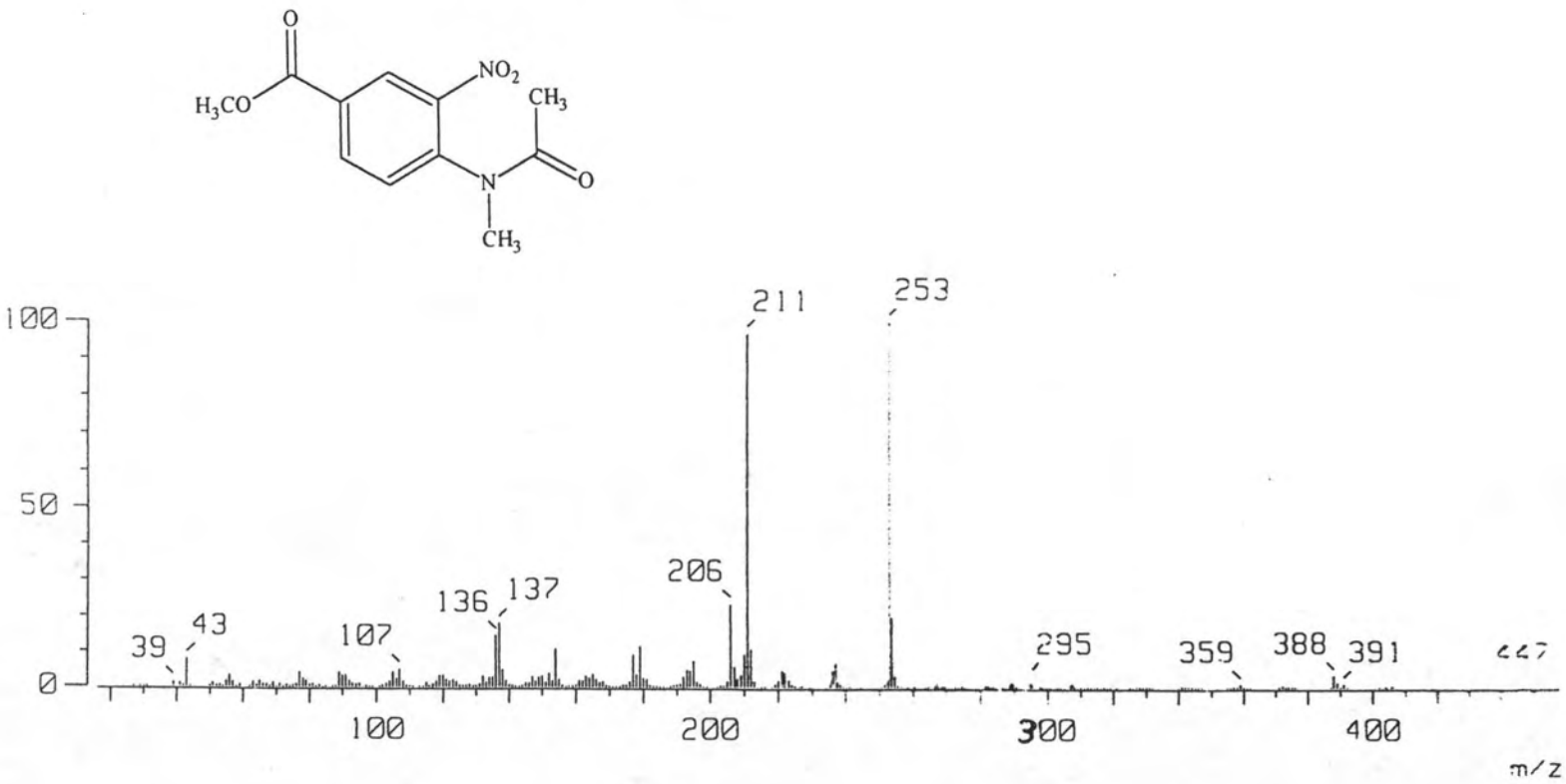
71. Beynon, J. H., Saunders, R. A., Williams, A. E., The mass spectra of organic molecules, Elsevier Publishing Company, Great Britain, 1968.

72. Calderón, J., Stud, M., Espectrometría de masas, Alhambra, España, 1986.

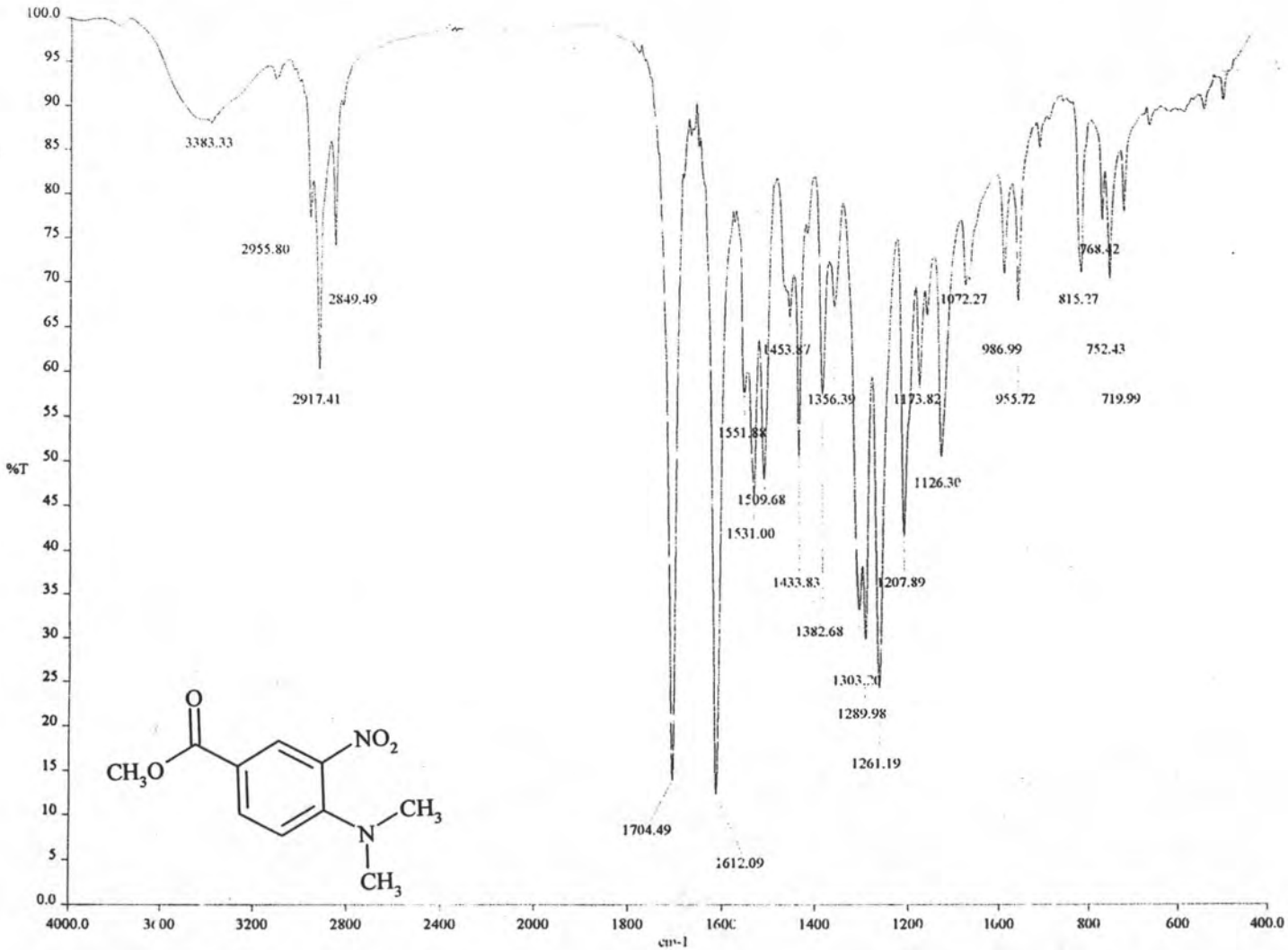
APÉNDICE



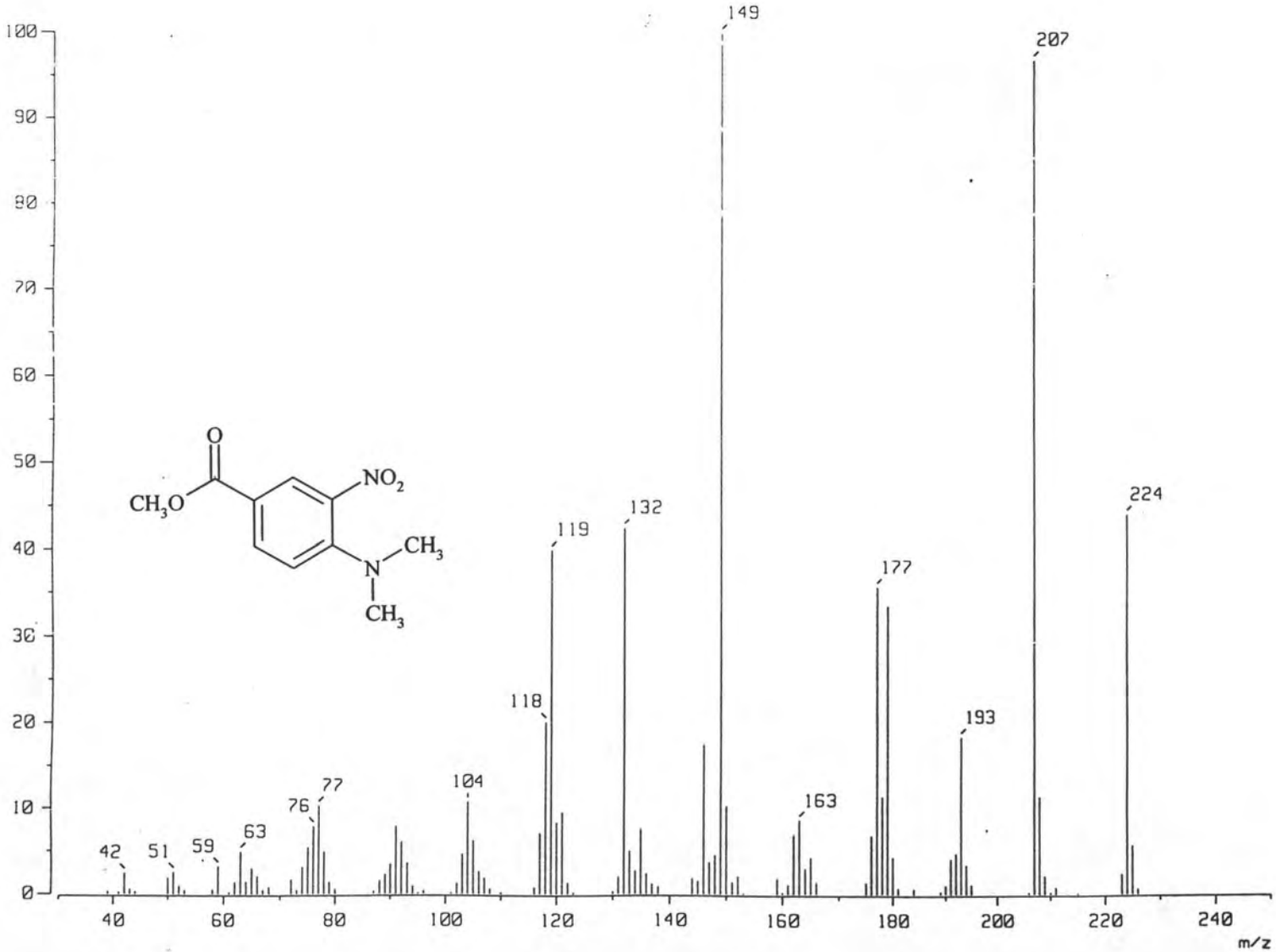
Espectro 1: IR (KBr) de 4-[Acetil(metil)amino]-3-nitrobenzoato de metilo (49)



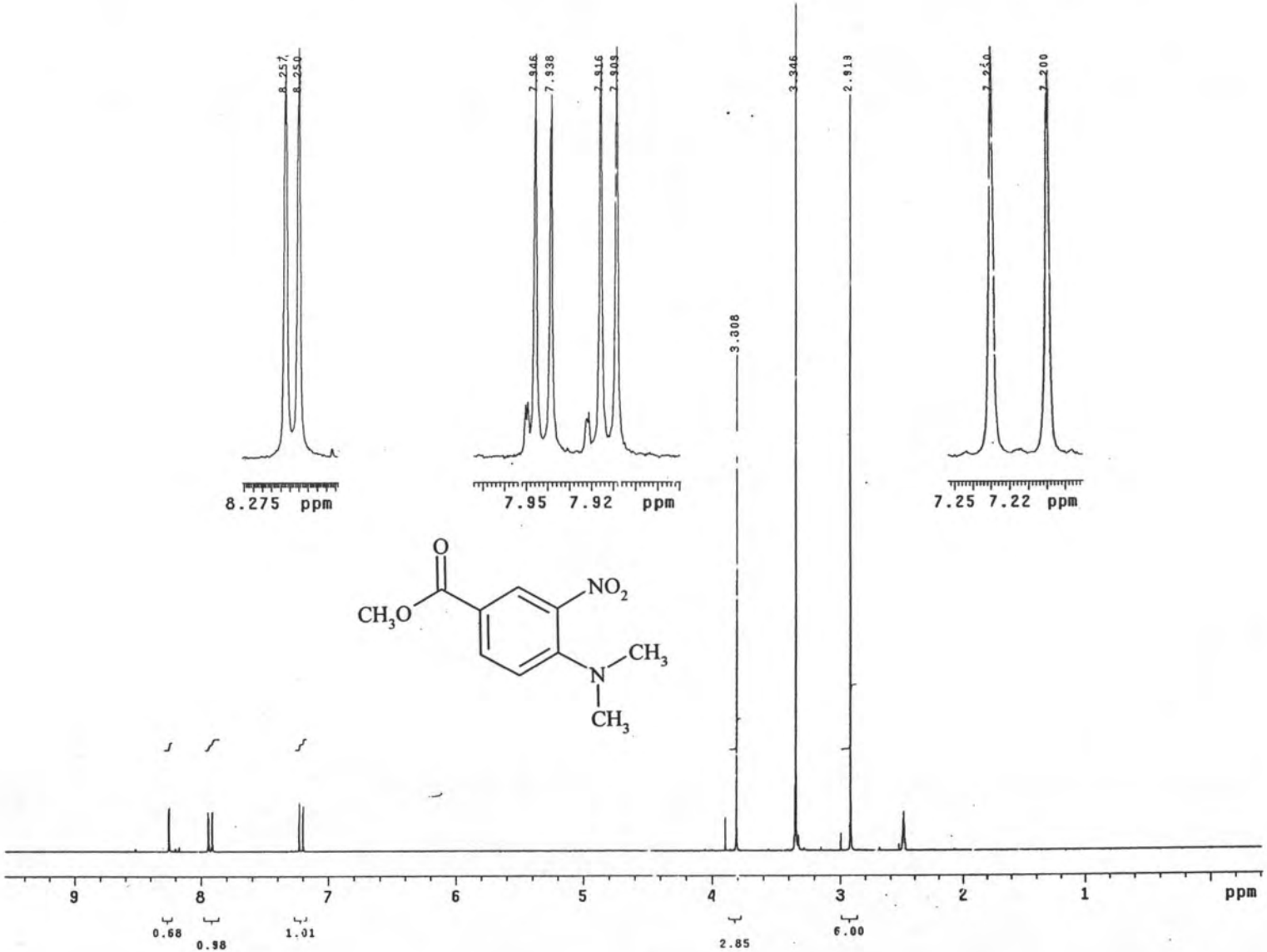
Espectro 3: EM (FAB+) de 4-[Acetil(metil)amino]-3-nitrobenzoato de metilo (49)



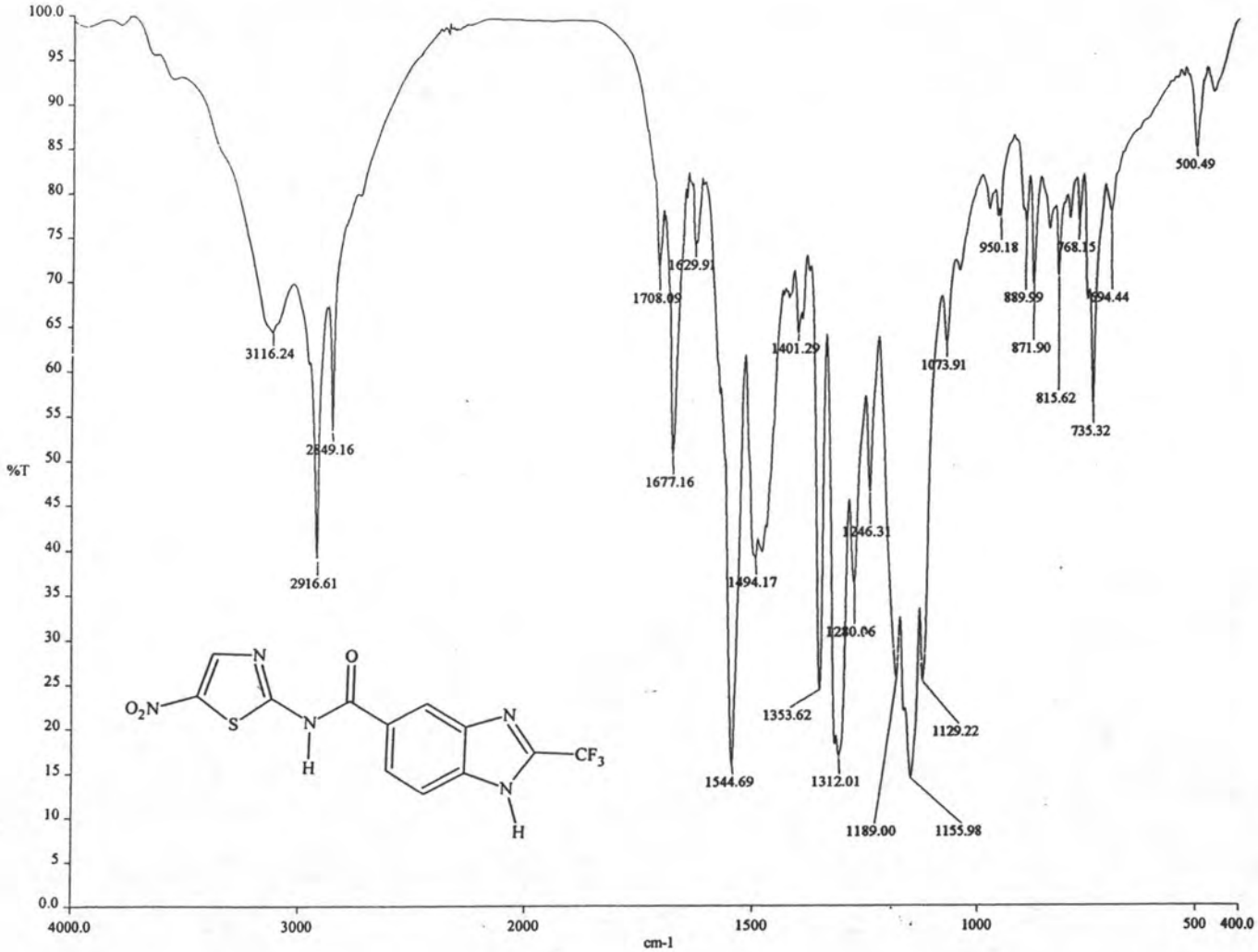
Espectro 8: IR (KBr) de 4-(Dimetilamino)-3-nitrobenzoato de metilo **(52a)**



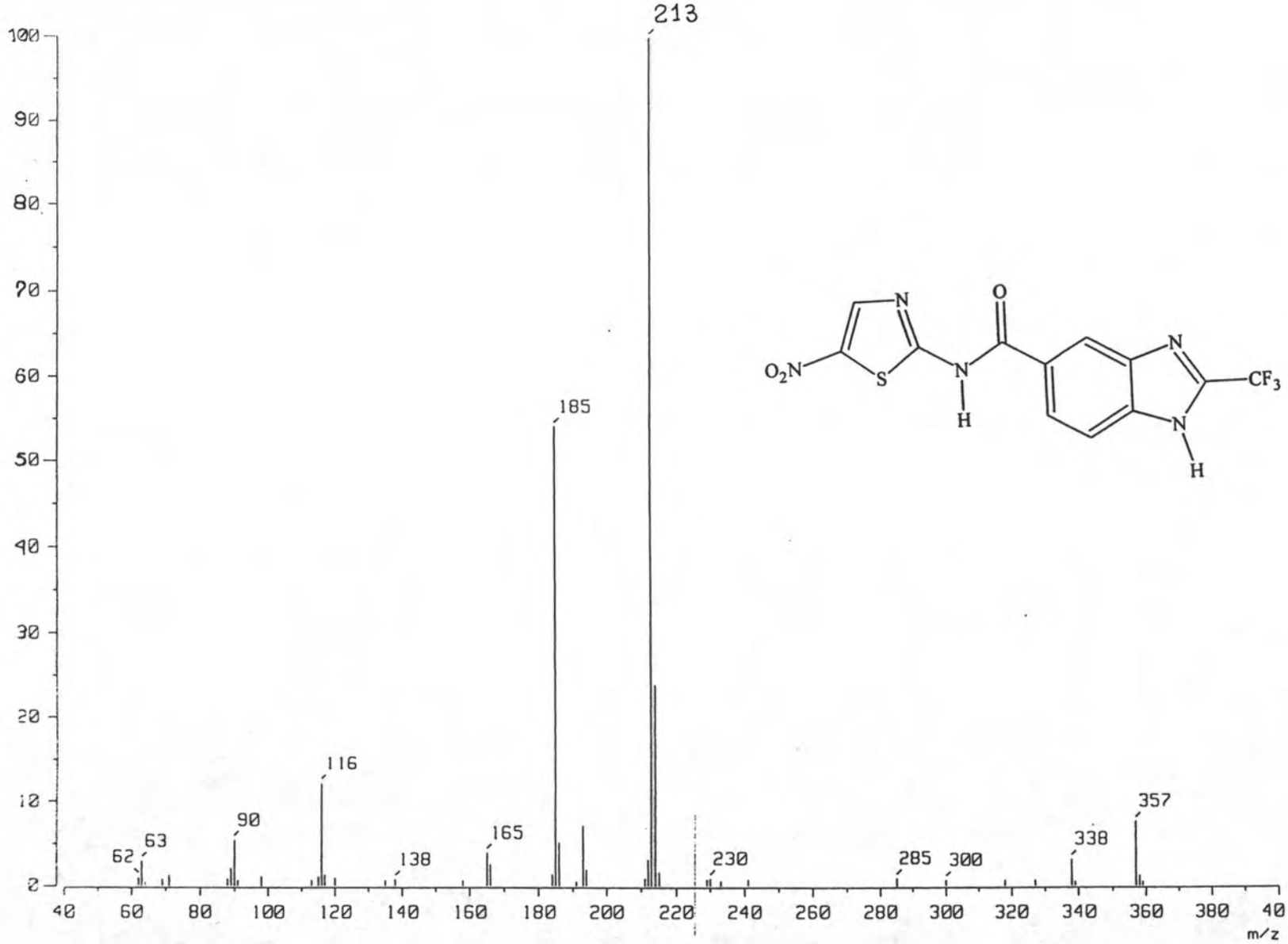
Espectro 9: EM (IE) de 4-(Dimetilamino)-3-nitrobenzoato de metilo **(52a)**.



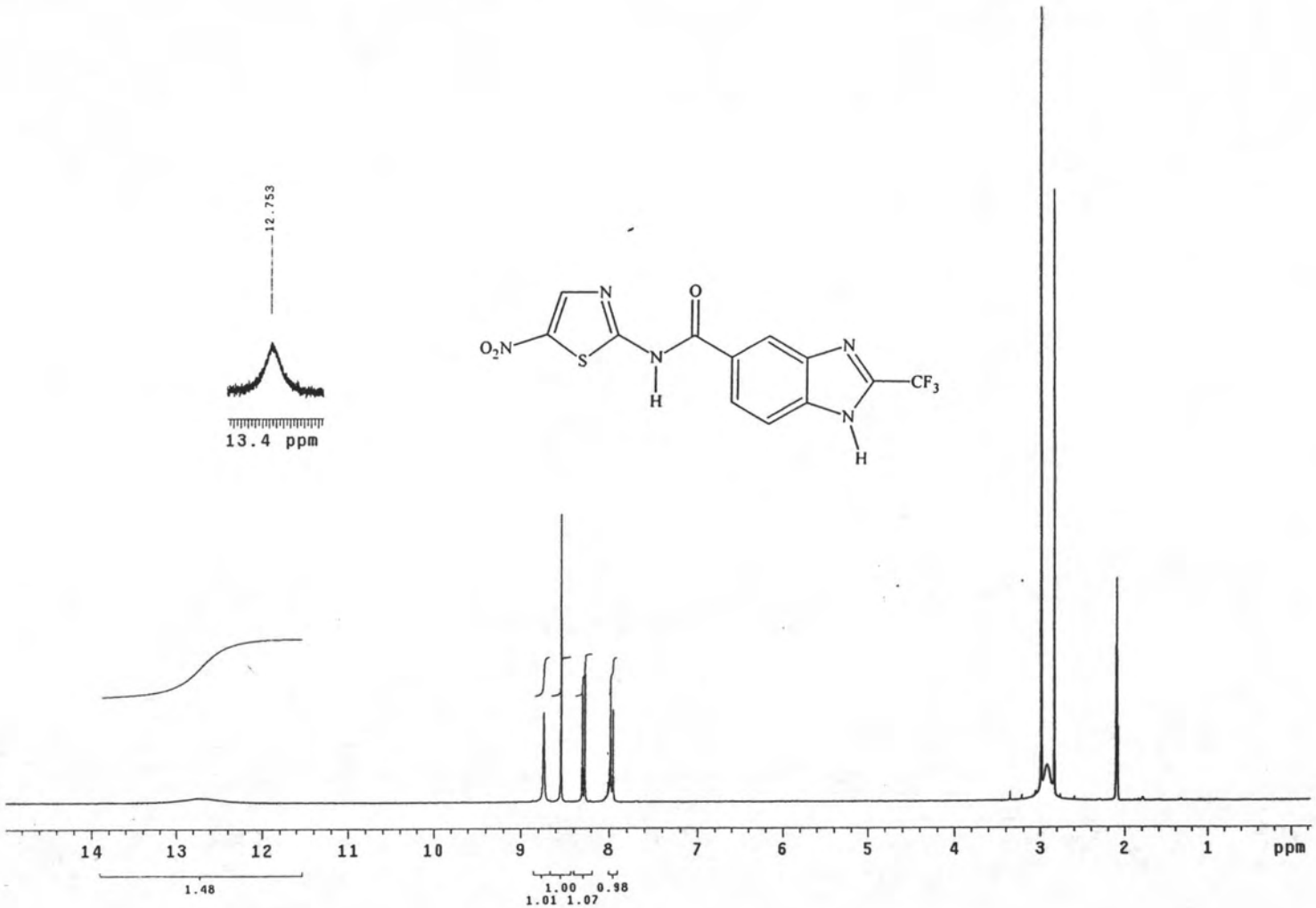
Espectro 10 : RMN ^{1}H de 4-(Dimetilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (52a)



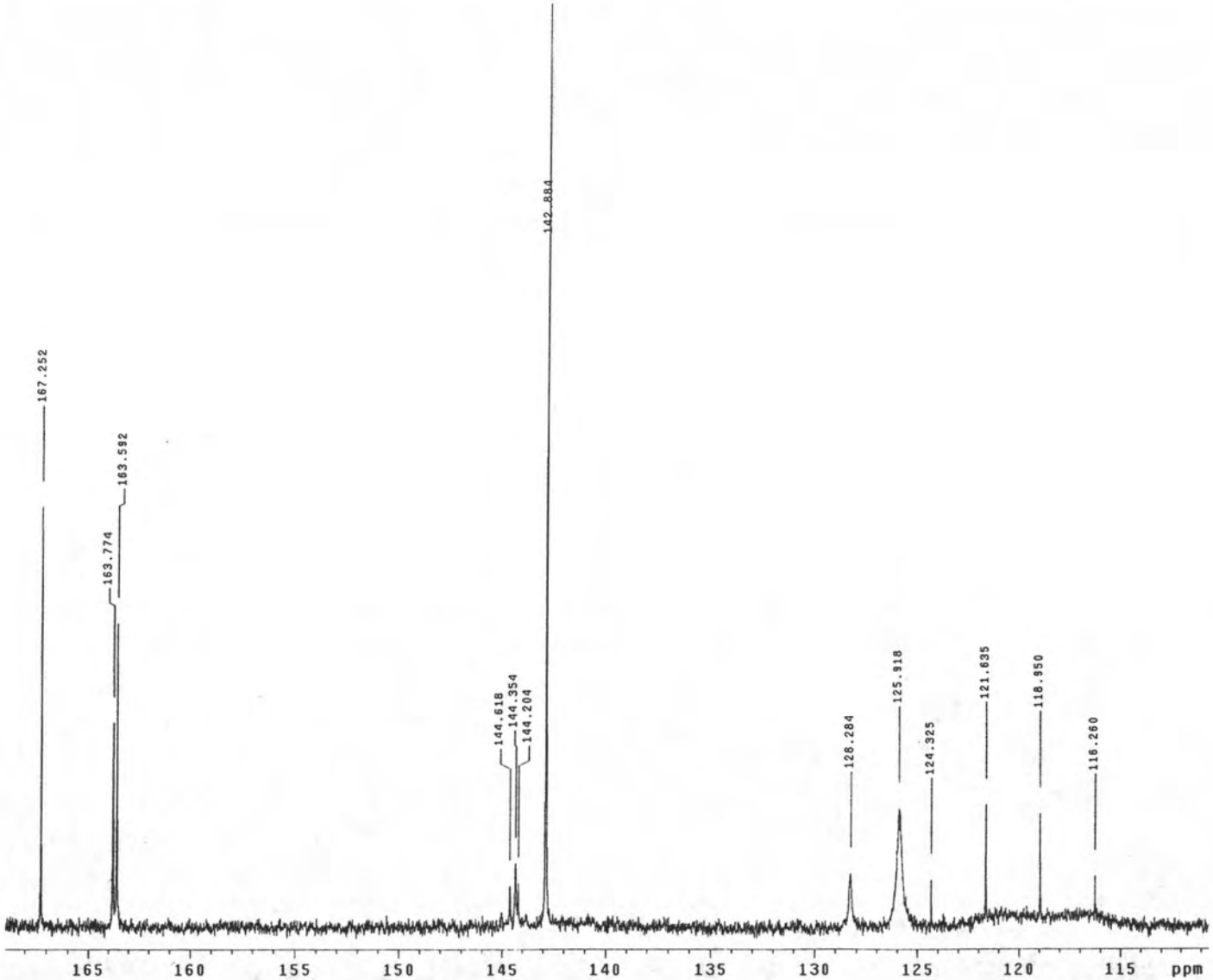
Espectro 11: IR (KBr) *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (32)



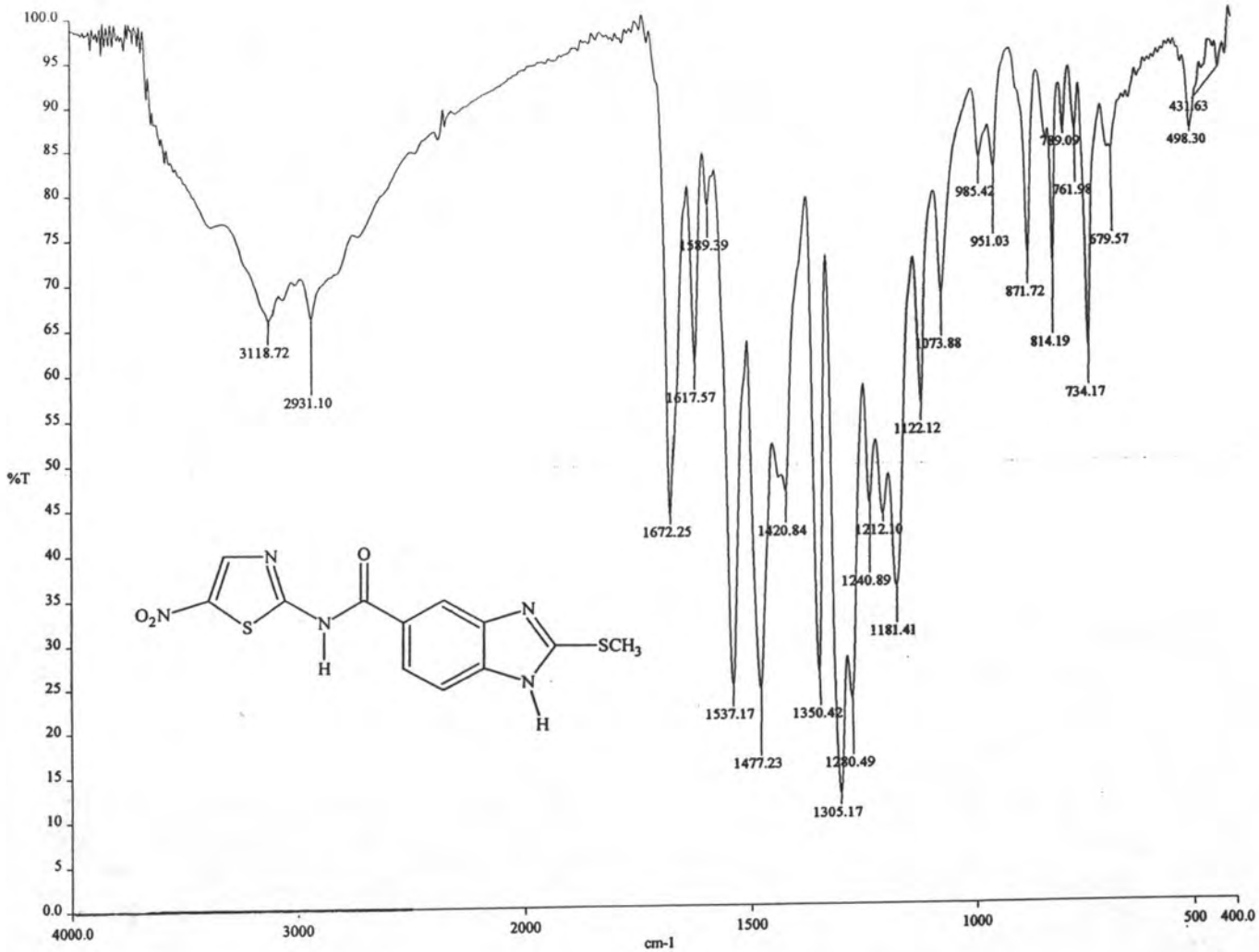
Espectro 12: EM (IE) *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida **(32)**



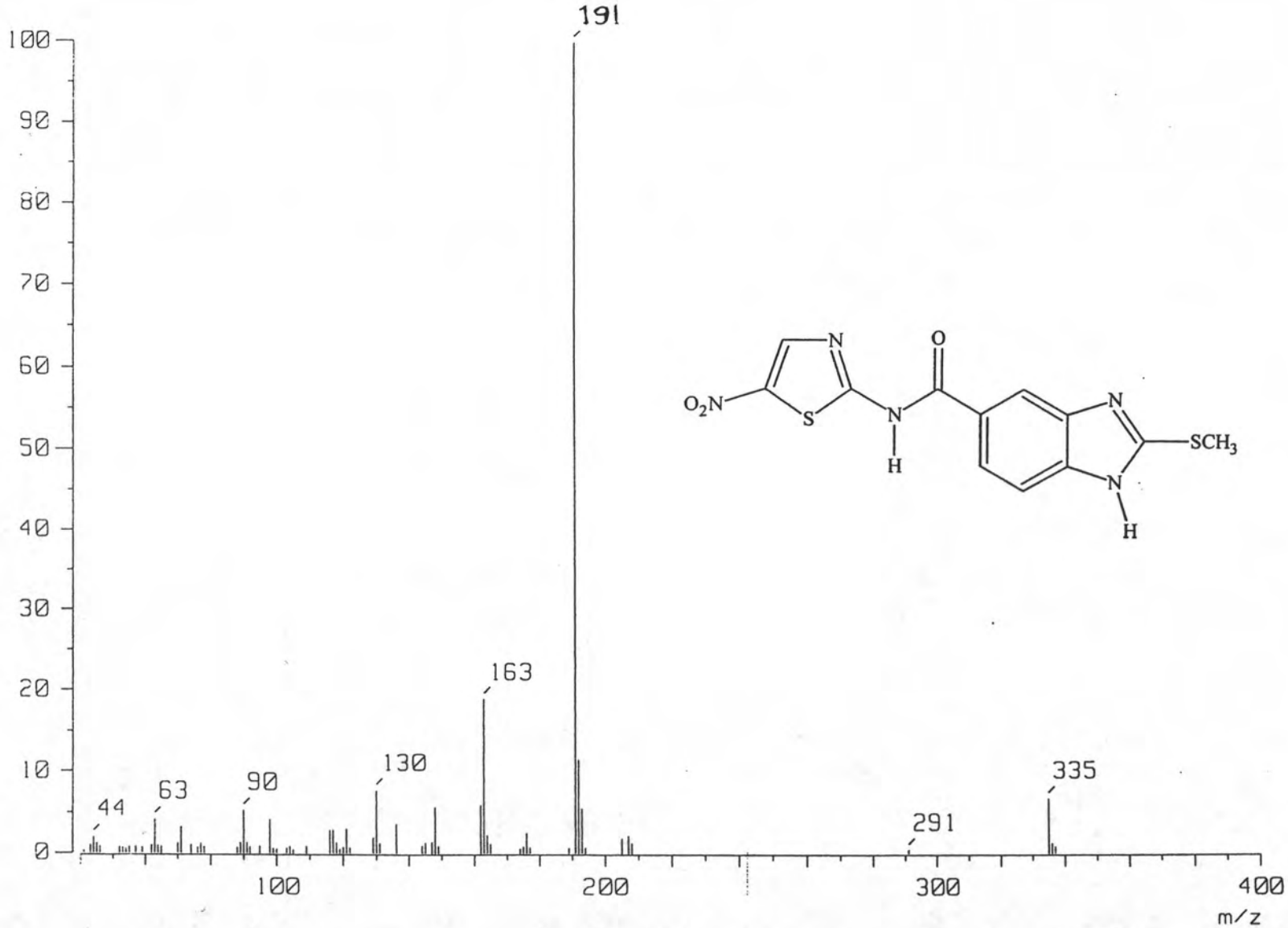
Espectro 13: RMN ^{1}H *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (32)



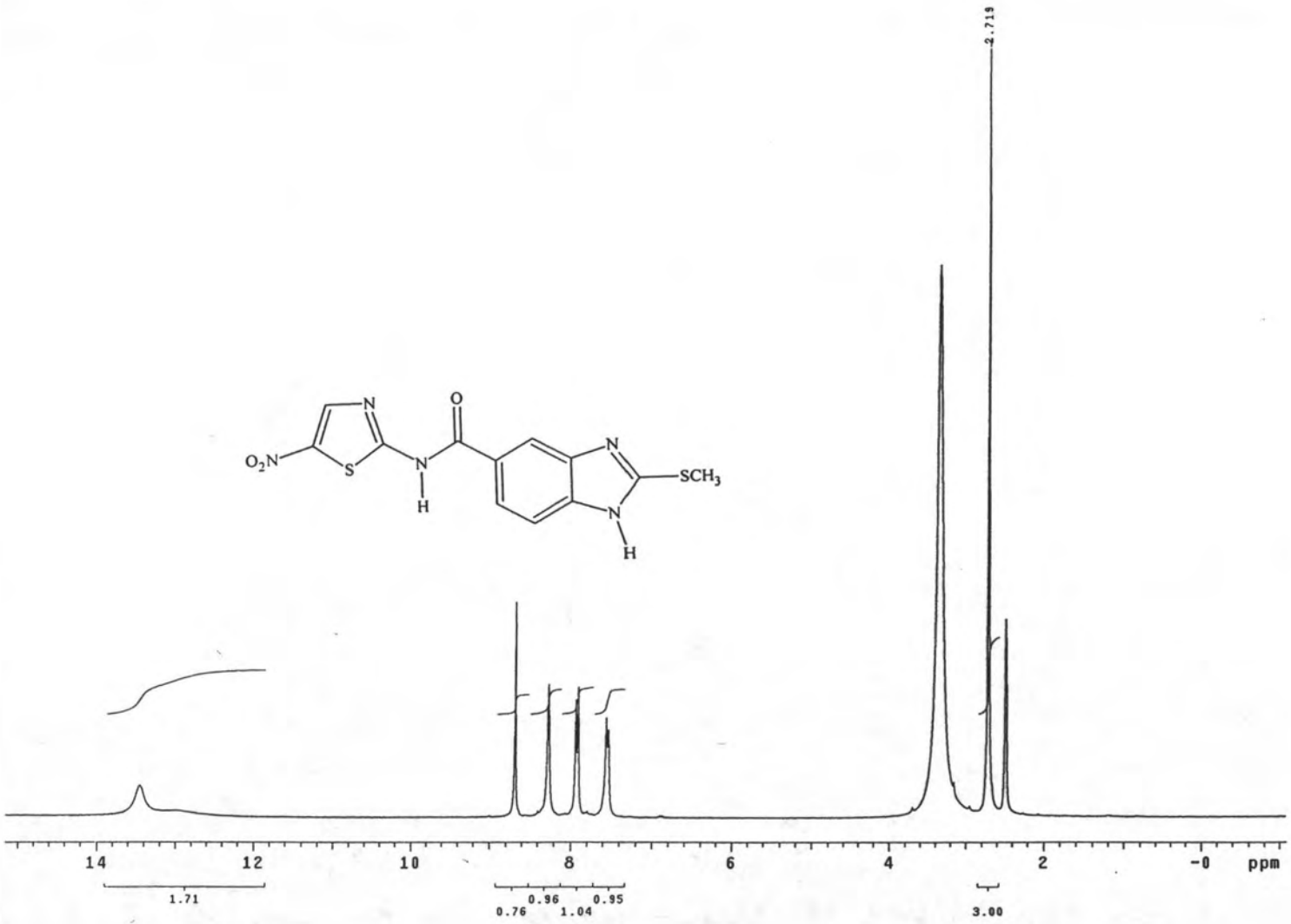
Espectro 14: RMN ^{13}C *N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (32).



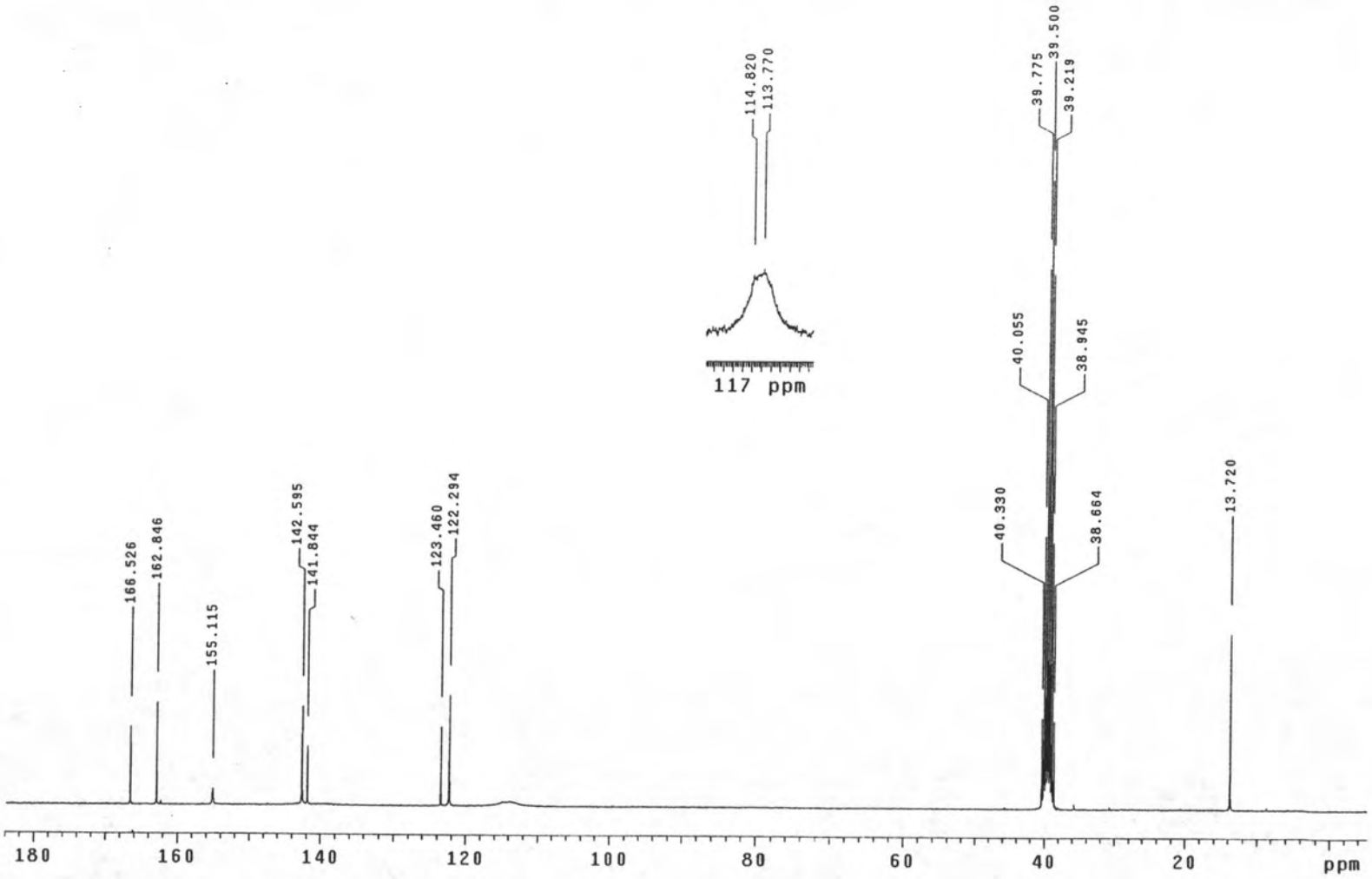
Espectro 15: IR (KBr) 2-(Metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (33)



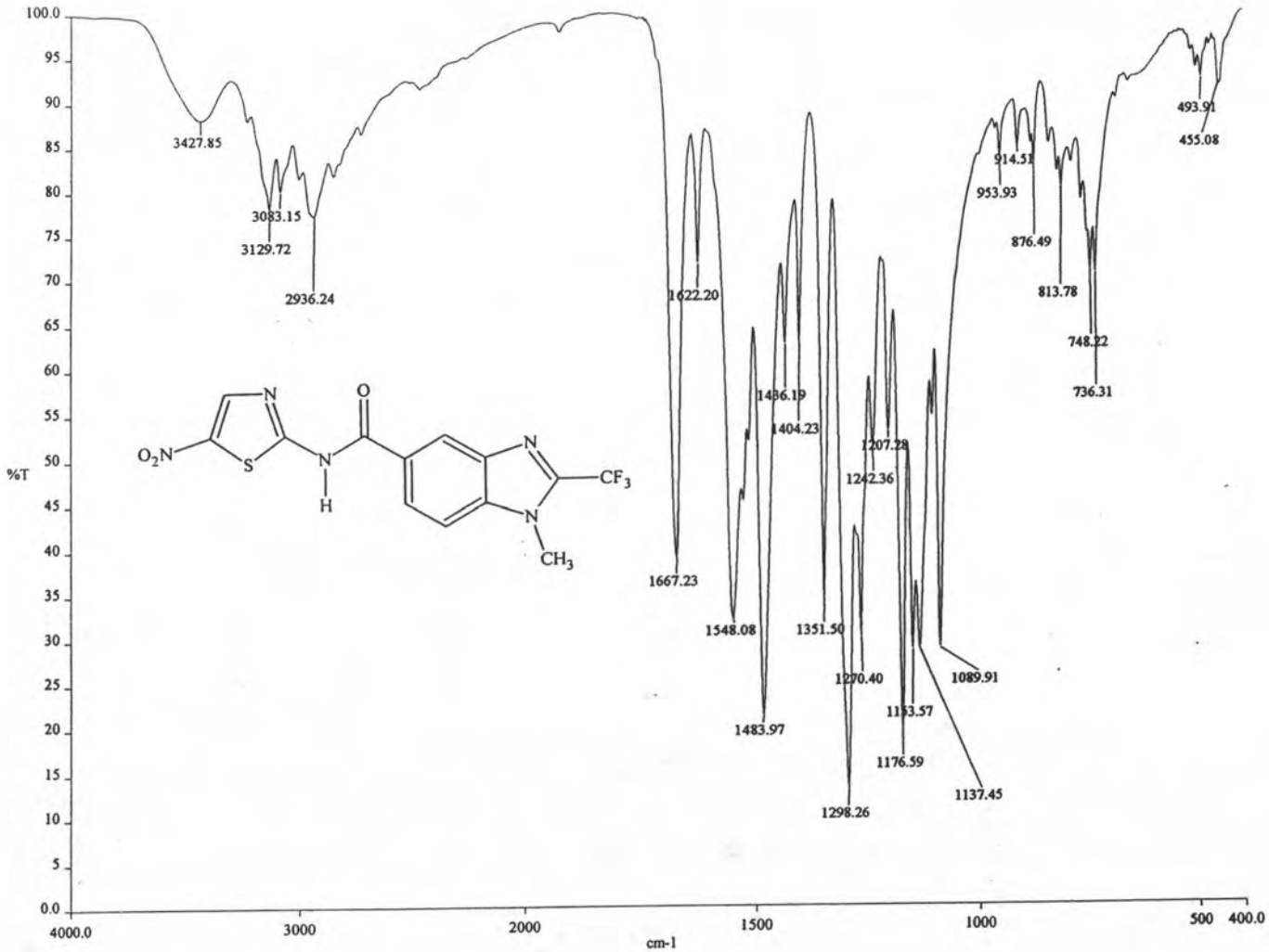
Espectro 16 : EM (IE) 2-(Metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida **(33)**



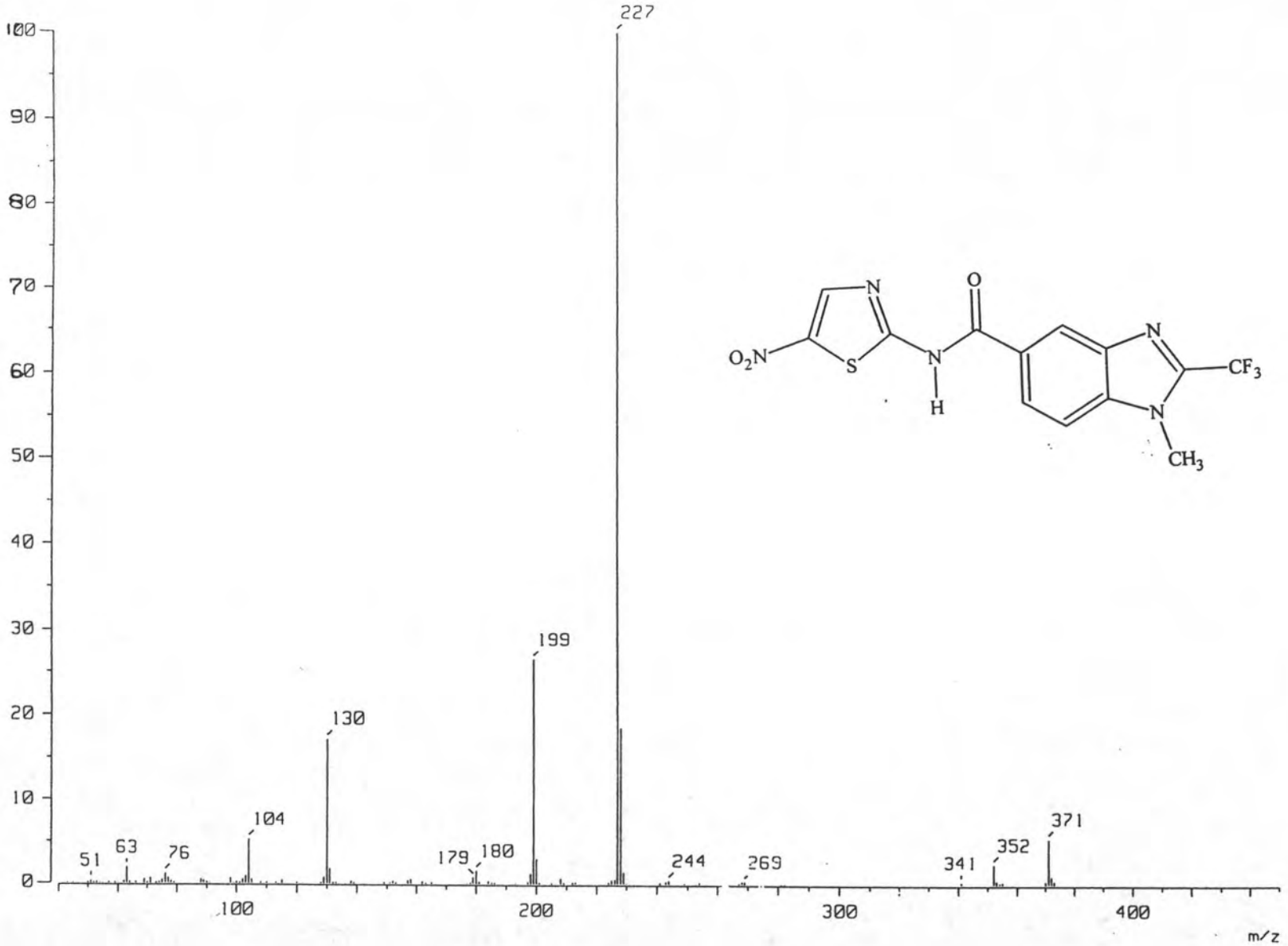
Espectro17: RMN ^{1}H 2-(Metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (33)



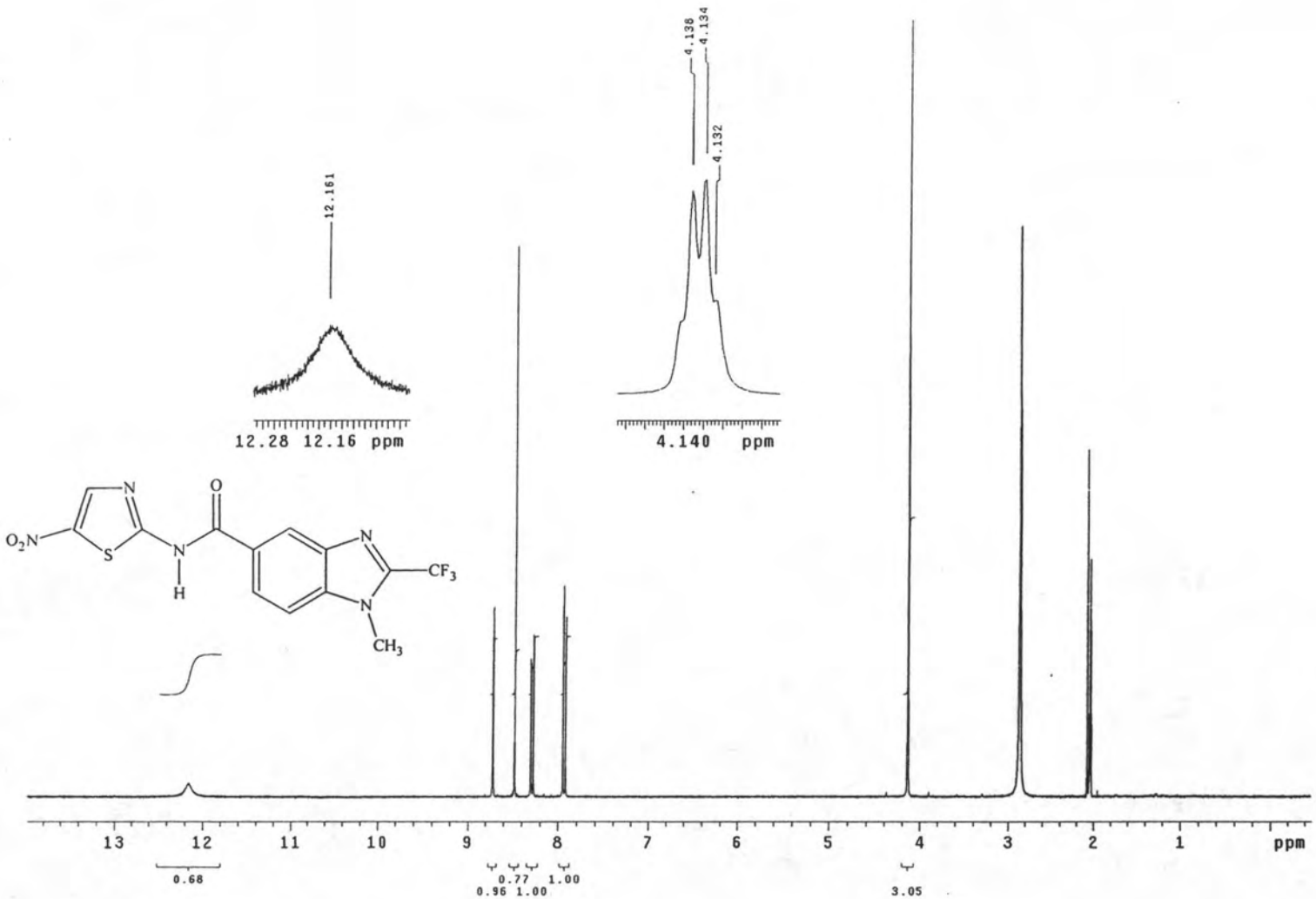
Espectro 18: RMN ^{13}C 2-(Metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5(6)-carboxamida (33).



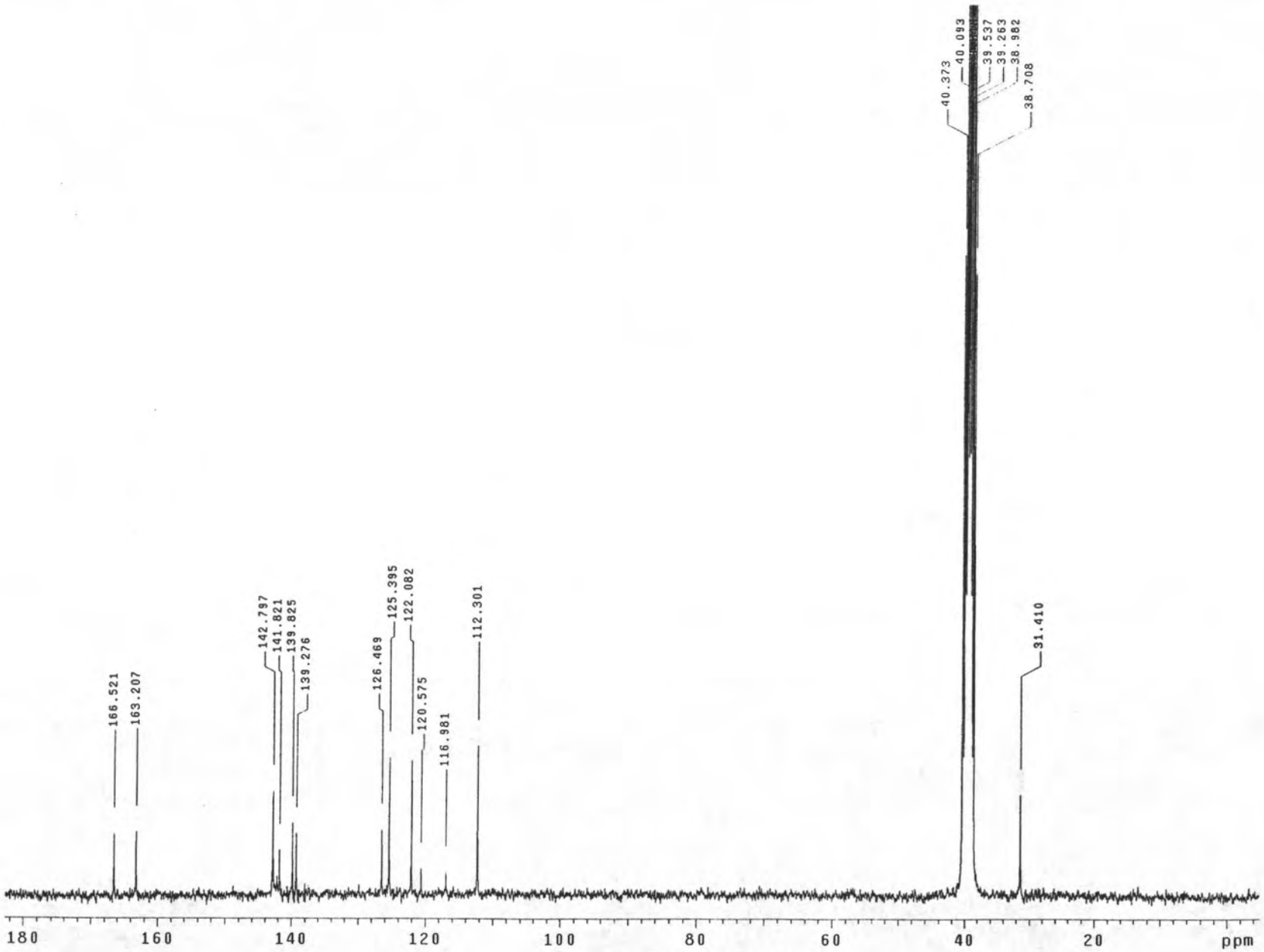
Espectro 19: IR (KBr) 1-Metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (34)



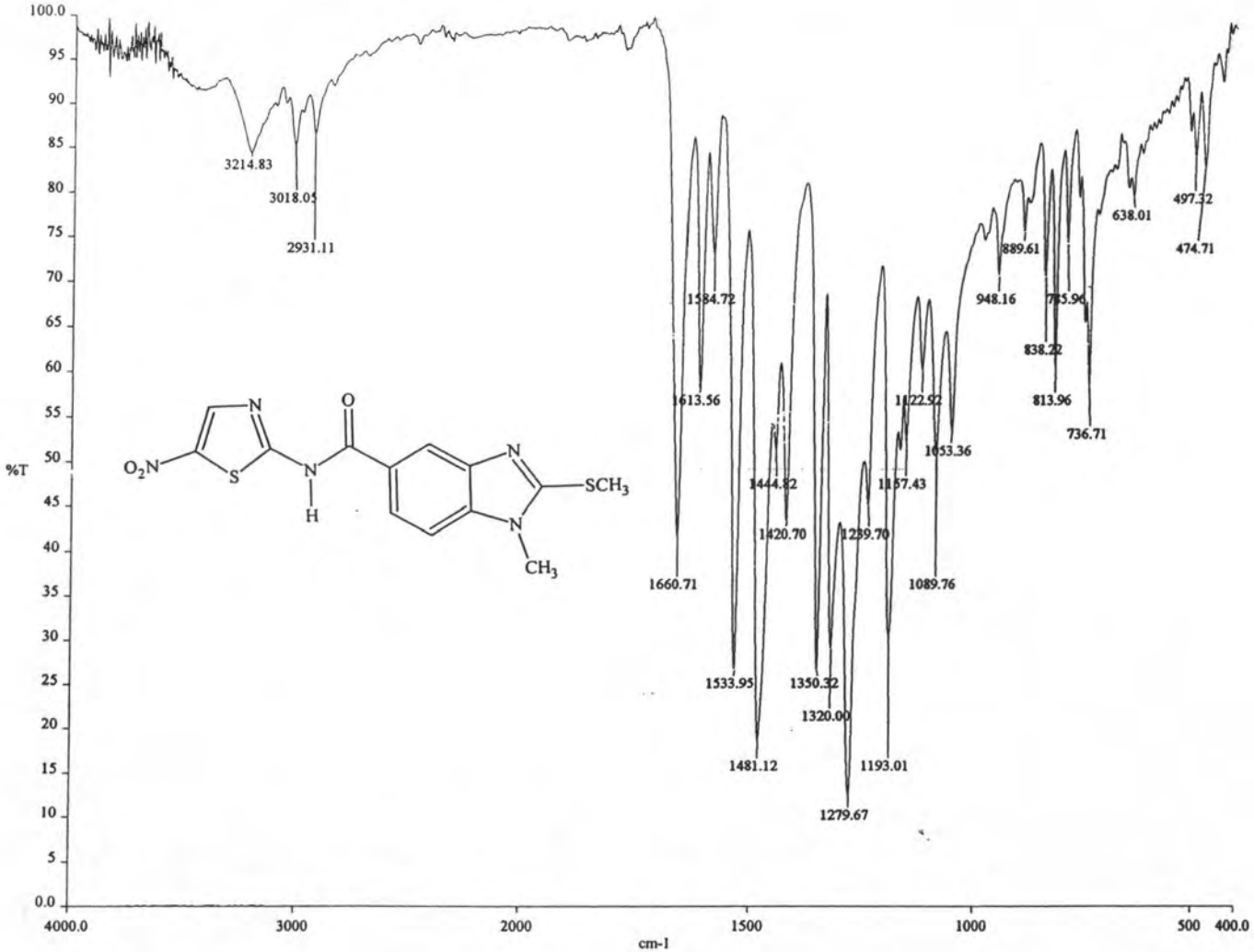
Espectro 20: EM (IE) 1-Metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (34)



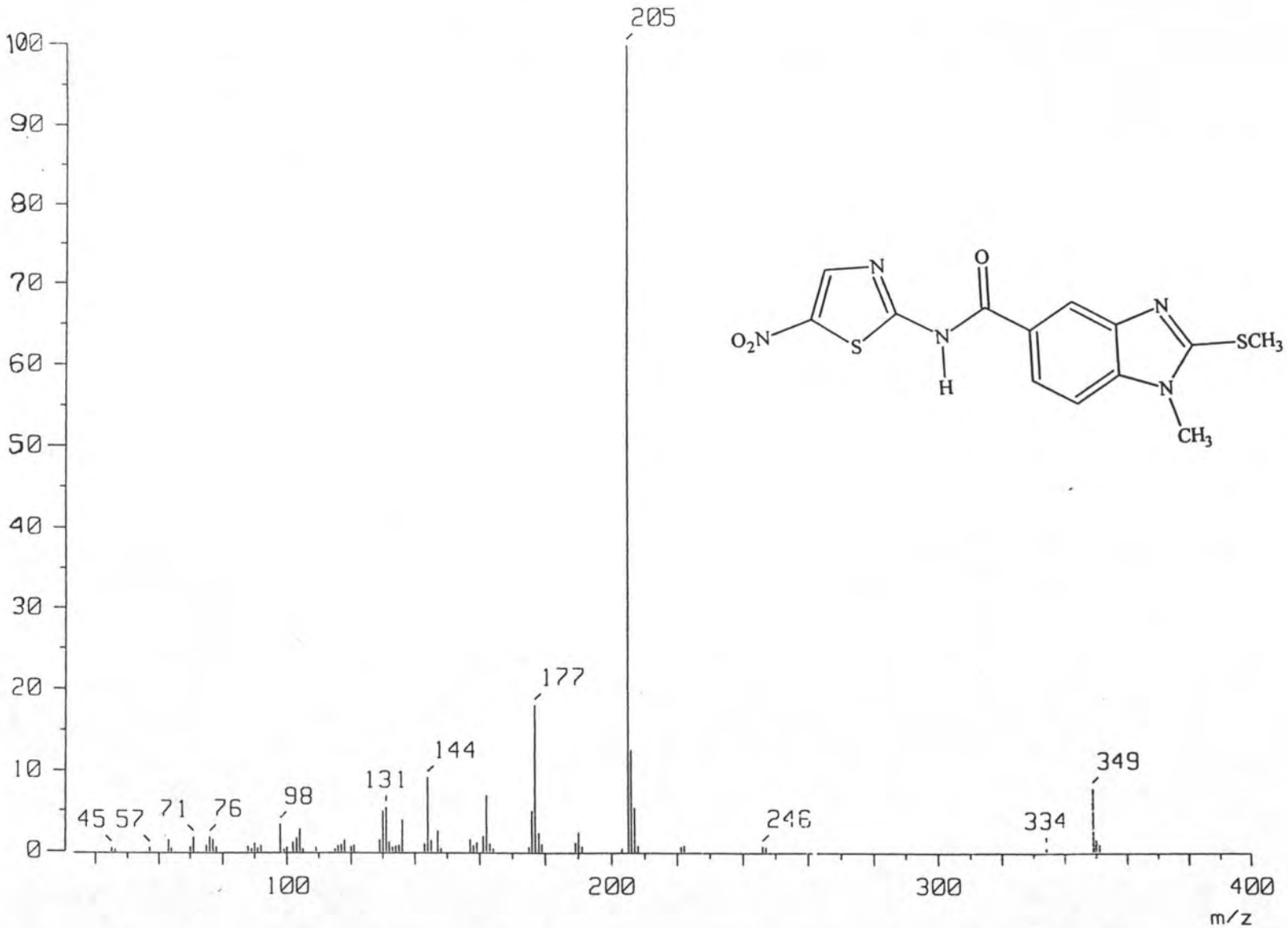
Espectro 21: RMN ^{1}H 1-Metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (34)



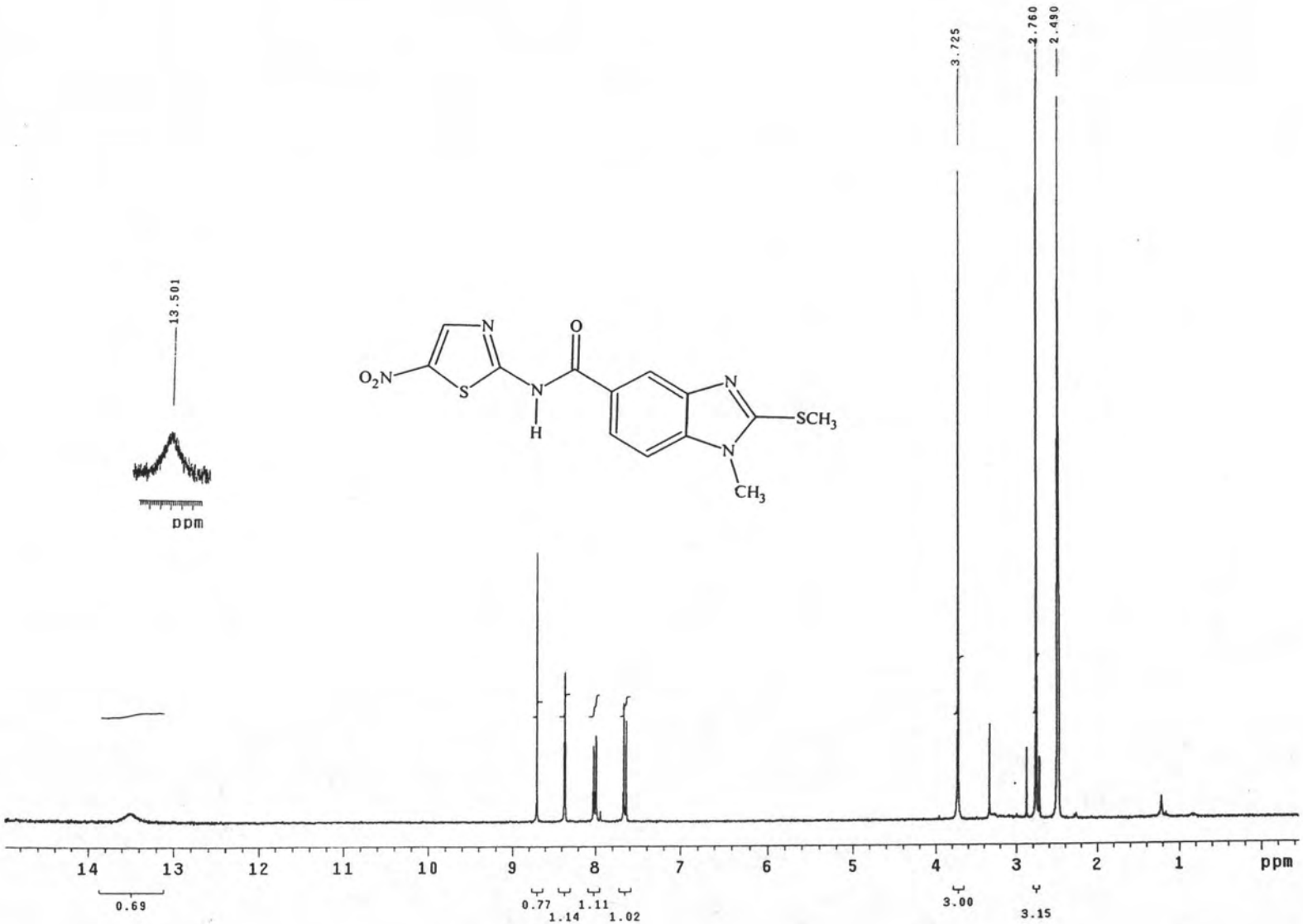
Espectro 22: RMN ^{13}C 1-Metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (34).



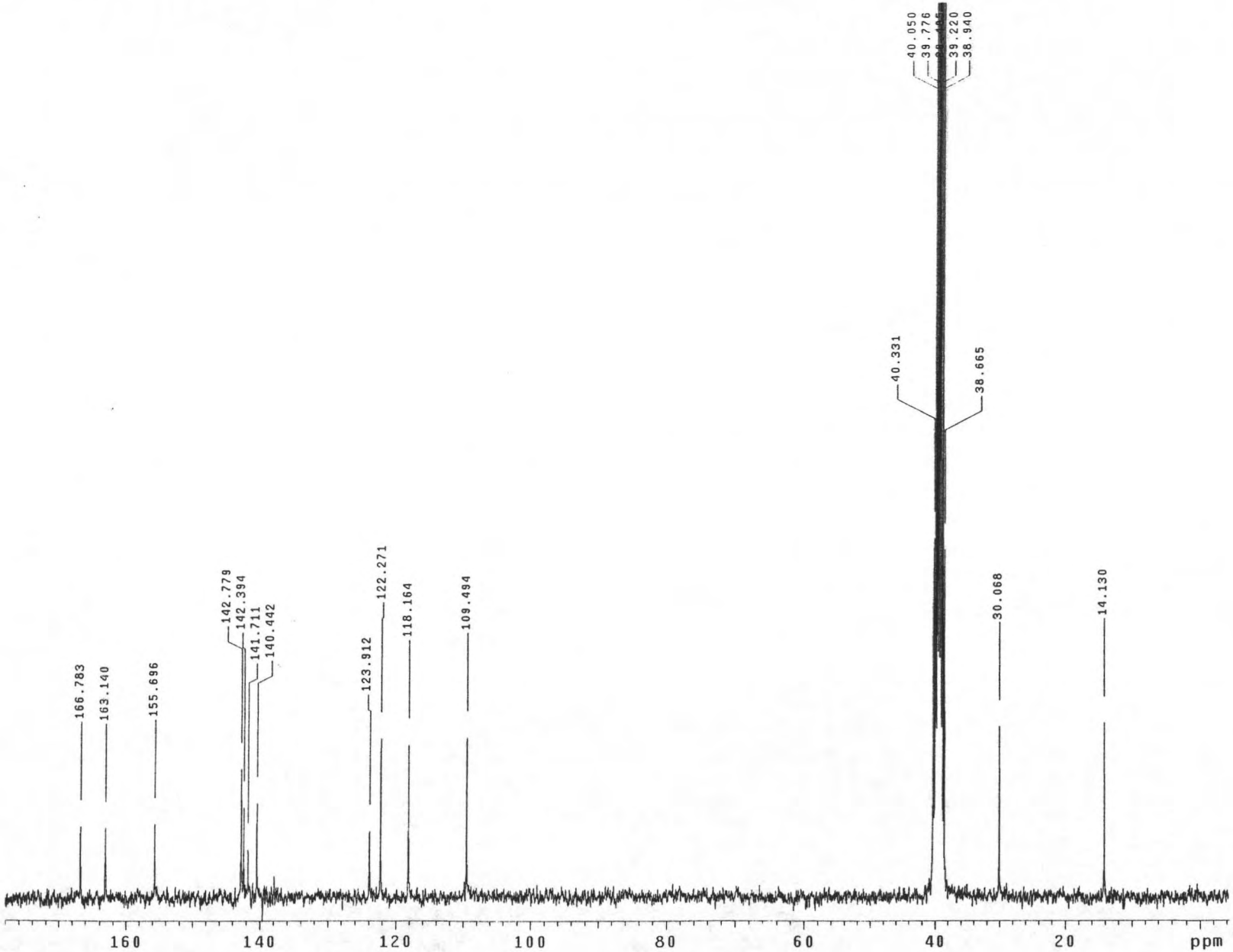
Espectro 23: IR (KBr) 1-Metil-2-(metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida **(35)**



Espectro 24: EM (IE) 1-Metil-2-(metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida **(35)**



Espectro 25: RMN ^{1}H 1-Metil-2-(metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (35)



Espectro 26: RMN ^{13}C 1-Metil-2-(metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (35).