

101



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Tej

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE DERIVADOS NAFTALENICOS 1-METILADOS DEL TRICLABENDAZOL CON ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA POTENCIAL"



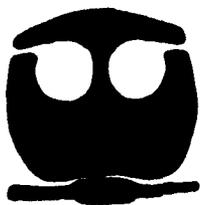
EXAMENES PROFESIONALES DE QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

SERGIO RODRIGUEZ MORALES



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: PROF.A. MARIA LUISA GARCIA PADILLA.

VOCAL: PROF.A. OFELIA ESPEJO GONZALEZ.

SECRETARIO: PROF.A. MARIA ALICIA HERNANDEZ CAMPOS.

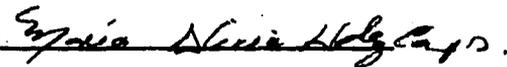
1er SUPLENTE : PROF.A. ROSA MARIA ERENDIRA PAEZ AGUIRRE.

2do. SUPLENTE: PROF.A. ANA MARIA VAZQUEZ ALVAREZ.

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA : DEPARTAMENTO DE FARMACIA,
DIVISION DE BIOQUIMICA Y FARMACIA, FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.**

ASESOR DE TESIS:

M. en C. Ma. Alicia Hernández Campos



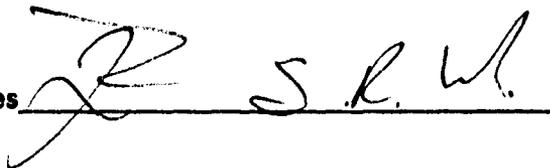
SUPERVISOR TECNICO:

M. en C. Francisco Hernández Luis



SUSTENTANTE:

Sergio Rodríguez Morales



**A tu manos encomiendo mi espíritu
y tú Señor, Dios fiel, me librarás.**

**! Bendito sea Dios
que no rechazó mis súplicas
ni me negó su amor;**

Gracias Dios.

**A MIS PADRES
POR LA FELICIDAD DE SER UN FRUTO DE SU CARIÑO,
ESFUERZO Y TRABAJO.**

**A FRANCISCO, JORGE, TANIA,
ROSA Y CLAUDIA;
GRACIAS HERMANOS**

Quiero agradecer infinitamente al Dr. Rafael Castillo por todos sus consejos, enseñanzas, comentarios y sobre todo su gran amistad.

A la Maestra Alicia, por la alegría de ser su primer tesista y contar con su bella amistad.

A la Maestra Rosa Luz Comejo por haber confiado en mi desde mi entrada a la Universidad y por todos los consejos, apoyos y ayudas durante la carrera.

A mis eternos amigos Meneses, Martín y Toño.

A mis compañeros y amigos del laboratorio y del departamento de Farmacia: Vicky, Aarón, Reme, Francisco, Margarita, Rosa, Mayra, Diana, Laura, Hugo, gracias por hacer divertido el laboratorio.

A Elizabeth, por el mejor regalo en mi vida.

A Norma, Gabino, Cuiclahuac, Aida, Víctor por los días de la preparatoria.

A mis compañeros y amigos de la generación: Lalo, Lino, Olga, Fa, Aida, Lety, Raul, Tina, Adriana.

A mis amigos de otras generaciones y los chicos de basket: Laura, Tere, Samuel, Memo, Julio, Marco, Daniel, Angeles.

A TODOS ELLOS MUCHAS GRACIAS.

INDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | i |
| 1. INTRODUCCION..... | 1 |
| 2. OBJETIVOS..... | 5 |
| 3. GENERALIDADES..... | 6 |
| 4. DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL..... | 11 |
| 5. RESULTADOS..... | 20 |
| 6. DISCUSION Y CONCLUSIONES..... | 21 |
| 7. PARTE EXPERIMENTAL..... | 23 |
| 7.1. Instrumentación..... | 23 |
| 7.2. Cromatografía..... | 24 |
| 7.3. Sistemas eluyentes..... | 24 |
| 7.4. 3,4-Dicloroanilina (2)..... | 25 |
| 7.5. 4,5-Dicloro-2-nitroacetanilida (3)..... | 25 |
| 7.6. 4,5-Dicloro-2-nitroanilina (4)..... | 27 |
| 7.7. 4-Cloro-5-(1-naftoxi)-2-nitroanilina (5)..... | 27 |
| 7.8. 4-Cloro-5-(2-naftoxi)-2-nitroanilina (6)..... | 28 |
| 7.9. 4-Cloro-5-(1-naftoxi)fenilendiamina (7)..... | 29 |
| 7.10. 4-Cloro-5-(2-naftoxi)fenilendiamina (8)..... | 29 |
| 7.11. 6-Cloro-2-mercapto-5-(1-naftoxi)bencimidazol (9)..... | 30 |
| 7.12. 6-Cloro-2-mercapto-5-(2-naftoxi)bencimidazol (10)..... | 31 |
| 7.13. 6-Cloro-2-metiltio-5-(1-naftoxi)bencimidazol (11)..... | 32 |
| 7.14. 6-Cloro-2 metiltio-5-(2-naftoxi)bencimidazol (12)..... | 33 |
| 7.15. 6-Cloro-1-metil-2-metiltio-5-(1-naftoxi)bencimidazol (13)..... | 34 |

| | | |
|--------------|--|----------------|
| 7.16. | 5-Cloro-1-metil-2-metiltio-6-(1-naftoxi)bencimidazol (14) |35 |
| 7.17. | 6-Cloro-1-metil-2-metiltio-5-(2-naftoxi)bencimidazol (15) |36 |
| 7.18. | 5-Cloro-1-metil-2-metiltio-6-(2-naftoxi)bencimidazol (16) |37 |
| 8. | ESPECTROS |39 |
| 9. | BIBLIOGRAFIA |69 |

RESUMEN

En esta tesis se describe la síntesis de cuatro nuevos naftalen-1-metilbencimidazoles, análogos del Triclabendazol. Los compuestos sintetizados son: 6-cloro-1-metil-2-metiltio-5-(1-naftoxi)bencimidazol (**13**); 5-cloro-1-metil-2-metiltio-6-(1-naftoxi)bencimidazol (**14**); 6-cloro-1-metil-2-metiltio-5-(2-naftoxi)bencimidazol (**15**); 5-cloro-1-metil-2-metiltio-6-(2-naftoxi)bencimidazol (**16**). Los compuestos preparados (**13-16**) se identificaron por sus datos espectroscópicos de IR, RMN y Masas, los cuales fueron concordantes con las estructuras esperadas.

ABSTRACT.

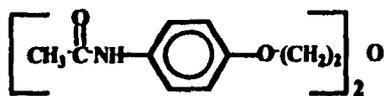
In this thesis is described the synthesis of four new naphthalen-1-methylbenzimidazole derivatives, analogs of Triclabendazole. The compounds prepared are: 6-chloro-1-methyl-2-methylthio-5-(1-naphthoxy)benzimidazole (**13**); 5-chloro-1-methyl-2-methylthio-6-(1-naphthoxy)benzimidazole (**14**); 6-chloro-1-methyl-2-methylthio-5-(2-naphthoxy)benzimidazole (**15**); 5-Chloro-1-methyl-2-methylthio-6-(2-naphthoxy)benzimidazole (**16**). Compounds **13-16** were identified by their IR, NMR, and Mass spectroscopic data.

1. INTRODUCCION

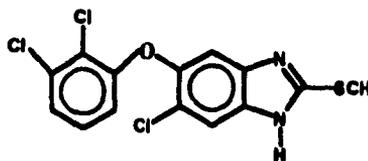
La fasciolosis, enfermedad parasitaria causada por el tremátodo del hígado *Fasciola hepatica*, es responsable de grandes pérdidas económicas en la cría de ganado vacuno y ovino en todo el mundo. Estas pérdidas se manifiestan como disminuciones en la producción de carne, leche y lana, en efectos adversos secundarios sobre la fertilidad, pérdidas de animales jóvenes y en algunos casos la muerte en la etapa aguda de la enfermedad.^{2,3}

La mayoría de los fasciolicidas disponibles actualmente (Diisofenol, Hexaclorofeno, Albendazol, Meniclofan, etc) , son satisfactoriamente eficaces contra las formas adultas de *F. hepatica*² y sólo unos cuantos han demostrado tener eficacia contra estados jóvenes del parásito de seis semanas de edad en adelante.

Sólo el Diamfenetide acetilado (Coriban) y el Triclabendazol (Fasinex)⁶, han demostrado ser altamente eficaces contra los estados inmaduros tempranos del parásito, desde una semana de edad en adelante, en el caso del Coriban se ha reportado que su eficacia decrece a medida que el parásito alcanza su madurez³.



Diamfenetide acetilado



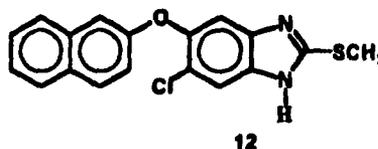
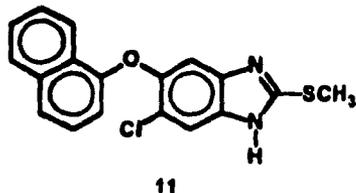
Triclabendazol

INTRODUCCION

El Triclabendazol (6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-2-metiltiobencimidazol) ha demostrado ser efectivo contra *Fasciola hepatica* tanto en edad adulta como larvaria en borregos, cabras y bovinos. Se ha encontrado que el Triclabendazol tiene una efectividad del 97 % contra fasciolas de 6 semanas de edad, a dosis de 5 a 10 mg/ kg de peso; frente a fasciolas de 12 semanas, a dosis de 2.5 a 5 mg/kg de peso con una eficiencia del 87 %, y contra fasciolas de 2 semanas de edad, a dosis de 7.5 a 10 mg/kg de peso.^{4,5,6}

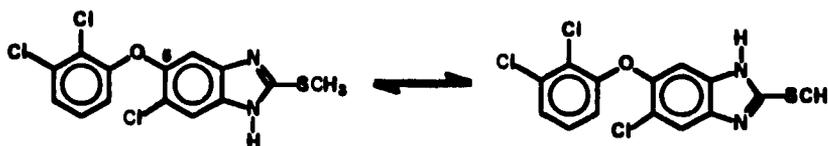
En varias pruebas, el Triclabendazol no mostró efectos mutagénicos y tampoco se observaron embriotoxicidad ni teratogenicidad en ratas, ovejas y vacunos⁷.

Tomando en consideración los estudios de estructura actividad biológica reportados⁸ para la molécula de Triclabendazol, se desprende la siguiente información: el anillo de bencimidazol con un metiltio en la posición 2, es esencial para la actividad fasciolicida, un sustituyente aromático en 5 y un halógeno (cloro) en la posición 6, son necesarios pero no esenciales, ya que por un lado, se evita el metabolismo en la posición 5, y al bloquearse en 6 se evita la tautomería inherente de los compuestos monosustituidos que llevaría también a metabolismo temprano; sin embargo, no hay estudios que indiquen la importancia que tiene el hidrógeno en la posición 1 en la acción fasciolicida. Basándose en los datos anteriores se diseñaron y sintetizaron dos nuevos bencimidazoles¹ en los cuales el grupo 2,3-diclorofenoxi es reemplazado por un equivalente isostérico 1-naftoxi (11) o 2-naftoxi (12).



Las pruebas de actividad fasciolicida in vitro de los compuestos (11) y (12), sobre metacercarias de *Fasciola hepatica*¹, mostraron que ambos compuestos son eficaces a una concentración de 9.09 microgramos por mililitro, interesante de notar, es que el compuesto (11), también causó lisis de las metacercarias.

Por otro lado se ha especulado que el Triclabendazol actúa a nivel de un sistema enzimático específico y vital para el metabolismo de la fasciola¹⁰, lo que permite suponer una especificidad asociada a una estructura del Triclabendazol; sin embargo, tanto éste como los compuestos 11 y 12, existen como mezclas tautoméricas, debido a la migración del hidrógeno en 1 a la posición 3, como se aprecia en los equilibrios siguientes.



Tautómeros del Triclabendazol

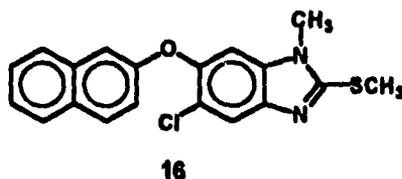
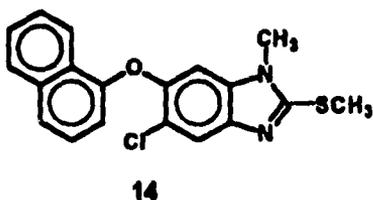
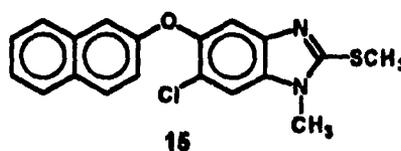
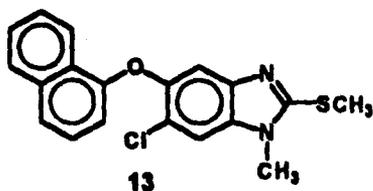


Tautómeros de 11 y 12

Ar = 1- naftil en 11; 2- naftil en 12

De lo anterior surgen dos preguntas; una es, ¿cuál es el tautómero responsable de la actividad fasciolicida, tanto en el Triclabendazol, como en los compuestos 11 y 12?

La otra pregunta es ¿ qué importancia tiene el hidrógeno en la posición 1 en la actividad fasciolicida?. La primera pregunta no se puede contestar dada la imposibilidad de tener un solo tautómero del Triclabendazol o de 11 y 12. La segunda pregunta dió pie al diseño de cuatro nuevos compuestos bencimidazólicos que resultaron de sustituir el hidrógeno en 1 por un grupo metilo en cada uno de los tautómeros de 11 y 12 . En estas estructuras se aprecia el grupo naftoxi en la posición 5, 13 y 15 o bien en 6, 14 y 16.



En este diseño resulta interesante anclar la molécula mediante la sustitución del hidrógeno en la posición 1, evitando la mezcla de isómeros y así poder establecer qué tan importante es ese hidrógeno para la actividad fasciolicida y si los nuevos compuestos muestran actividad preferentemente en uno de los isómeros.

Con esta visión, se prepararon anteriormente¹¹ los análogos del Triclabendazol con el sustituyente naftoxi en la posición 6, 14 y 16, faltando para concluir el estudio sintético los análogos con el sustituyente naftoxi en posición 5, 13 y 15.

2. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene principalmente los siguientes objetivos:

1.- La síntesis de los derivados naftalénicos **13** y **15**, análogos al Triclabendazol, para complementar el trabajo sobre la determinación de la importancia del hidrógeno en la posición 1, en la actividad biológica.

2.- Mediante la realización de esta tesis se espera hacer el aprendizaje de métodos, técnicas y obtener experiencia en el campo de la síntesis para obtención de compuestos con potencial uso veterinario y humano.

3. GENERALIDADES

Los helmintos (nematodos, céstodos y tremátodos) son responsables de las helmintiasis, enfermedades parasitarias causadas tanto en el hombre, como en los animales, por gusanos redondos o planos, disminuyendo así, la productividad humana y los beneficios que el reino animal nos proporciona, creando de esta manera graves repercusiones de salud y pérdidas económicas.¹³

Las helmintiasis son las enfermedades más extendidas y comunes en el mundo. Las estadísticas muestran que un tercio de la población humana sufre de este tipo de enfermedades, y en muchos casos son infestaciones múltiples. La mayoría de las infestaciones por helmintos son adquiridas por contacto con animales, contacto con tierra contaminada con excremento humano o de animales, agua infestada con cercarias, ingestión de carne contaminada, etc. Algunas de estas infestaciones pueden pasar inadvertidas, en cuyo caso se llega a establecer una relación entre el huésped y el parásito que puede durar años, pero también existen otras en las cuales se puede provocar debilitamiento, anemia o hasta la muerte del huésped. Además, estas enfermedades provocan fuertes daños económicos en la ganadería, ya que los animales domésticos son vulnerables a las enfermedades helmínticas.

Para el tratamiento de las helmintiasis se han empleados a través del tiempo muchos compuestos con gran diversidad en sus estructuras moleculares. Y aunque es difícil definir la acción de muchos antihelmínticos en una fase exacta, su efectividad se debe por lo general a uno de los siguientes mecanismos de acción:

- a).- Necrosis, parálisis o muerte del parásito.
- b).- Irritación o quemaduras en el tejido del parásito.
- c).- Digestión del helminto por un agente proteolítico.
- d).- Agentes químicos que causan disturbios en el helminto, forzándolo a migrar y ser destruido subsecuentemente por fagocitosis.
- e).- Interferencia en algún proceso metabólico del helminto.

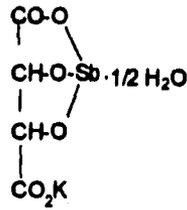
La fisiología y la bioquímica son de consideración para el desarrollo de antihelmínticos efectivos.

Entre los compuestos que mayormente se han utilizado, se encuentran (Fig.1): hidrocarburos halogenados (hexacloroetano, tetracloruro de carbono), compuestos con antimonio (Tártaro emético), compuestos tricíclicos con cadenas de alquilamino (Lucantona e Hicantona), fenoles y bisfenoles halogenados (hexaclorofeno, sulfóxido de bitinol), salicilanilidas halogenadas (Oxiclosanide, Rafoxanide), dihidroisoquinolinas (Prazicuantel), compuestos nitro (Diisofenol, Niclofolán), piperazinas (Dietilcarbamazina), fenoxialcanos (Dianfenetide), imidazol (Metronidazol), bencimidazoles (Tiabendazol, Albendazol, Triclabendazol), y lactonas monocíclicas (Avermactinas).⁷

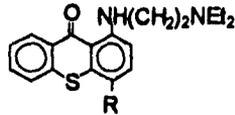
La necesidad de un antihelmíntico con un amplio intervalo de acción parasitaria, alto grado de eficacia; buen margen de seguridad y versatilidad en la administración, apuntó las investigaciones hacia los derivados del bencimidazol.¹²

La polifuncionalidad asociada con el núcleo del bencimidazol, la facilidad para llevar a cabo varias reacciones orgánicas y su asociación con biomoléculas, han estimulado a algunos laboratorios del mundo a explorar diversas rutas sintéticas de este tipo de compuestos.¹³

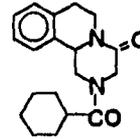
Fue así como en el año de 1961, investigadores de los laboratorios Merck¹⁴ introdujeron el 2-(4-tiazolil)bencimidazol (Tiabendazol).



Tártaro emético



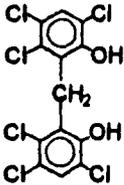
R=Me, Lucantona
R=CH₂OH, Hicantona



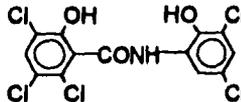
Prazicuantel

CCl₄ Tetracloruro de carbono

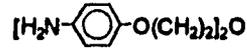
C₂Cl₆ Hexacloroetano



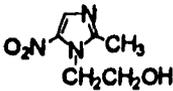
Hexaclorofeno



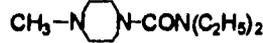
Oxiclozanida



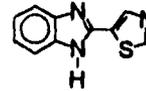
Diamfenetide



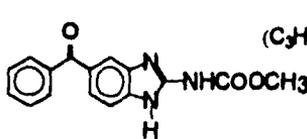
Metronidazol



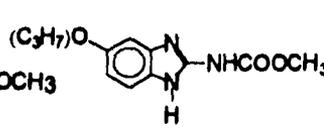
Dietilcarbamazepina



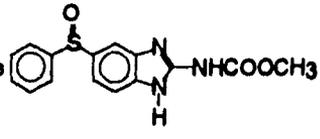
Tiabendazol



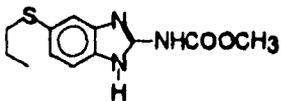
Mebendazol



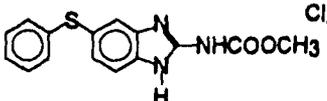
Oxibendazol



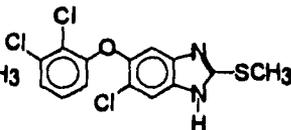
Oxfendazol



Albendazol



Fenbendazol



Triclabendazol

Fig.No.1.-Compuestos antihelmínticos con estructuras variadas.

La desventaja que presentó este fármaco fue su rápida inactivación por el metabolismo primario, que lo convierte a 5-hidroxitiabendazol; éste, puede existir ya sea libre o conjugado como glucurónido o sulfato.¹⁴

Basados en estas características surgieron otros bencimidazoles con la posición 5 substituida para evitar el metabolismo y sin el grupo tiazolil en la posición 2, en su lugar un grupo metilcarbamato. Con estos cambios se aumentó considerablemente la vida media de los nuevos bencimidazoles; así como su velocidad de eliminación.

De esta forma surgieron fármacos efectivos a bajas dosis y con amplios espectros de acción; como el Mebendazol, el cual fue producido en 1971 por Janssen Farmacéutica, confirmado como antihelmíntico de amplio espectro, marcadamente seguro y además útil en el tratamiento de infestaciones humanas.¹⁵

Se dió paso así al desarrollo de bencimidazoles tales como el Oxibendazol y el Oxfendazol creados por Sistenax, que resultaron análogos del Albendazol (Hoescht) y el Fenbendazol, respectivamente.

En 1978 Ciba-Geigy crea el Triclabendazol bajo el nombre comercial de Fasinx; el cual muestra gran eficacia. contra *Fasciola hepatica*⁹, en el cual las posiciones 5 y 6 están sustituidas, impidiéndose el metabolismo temprano.

El mecanismo de acción de los bencimidazoles se puede dividir en tres categorías¹⁰:

- 1.- Inhibición de la fumarato reductasa (Tiabendazol).
- 2.- Inhibición del transporte de la glucosa (Mebendazol).
- 3.- Interrupción de la función microtubular (Albendazol).

La mayoría de los trabajos recientes¹⁰ coinciden en que la tercera categoría es el camino principal, aunque para algunos fármacos, por ejemplo el Triclabendazol, es todavía desconocido; pero se ha especulado que actúa frente a un sistema enzimático que es específico y vital para el metabolismo de la fasciola y que está ausente o no es esencial para otros parásitos, ya que el Triclabendazol es poco efectivo frente a otros helmintos.

4. DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

Para obtener los compuestos **13** y **15**, objetivo de esta tesis, se realizaron varias etapas. Primeramente, se sintetizaron los compuestos conocidos¹ **9** y **10** (Esquema 1 y 2); posteriormente, cada uno de ellos se monometiló, una o dos veces, o dimetiló, para obtener **11**, o **13** y **14** a partir de **9** y **12**, o **15** y **16** a partir de **10**. La tercera etapa consistió en separar **13** de **14** y **15** de **16**. A continuación se describe el trabajo realizado.

4.1 Preparación de los 2-mercaptobencimidazoles **9** y **10**.

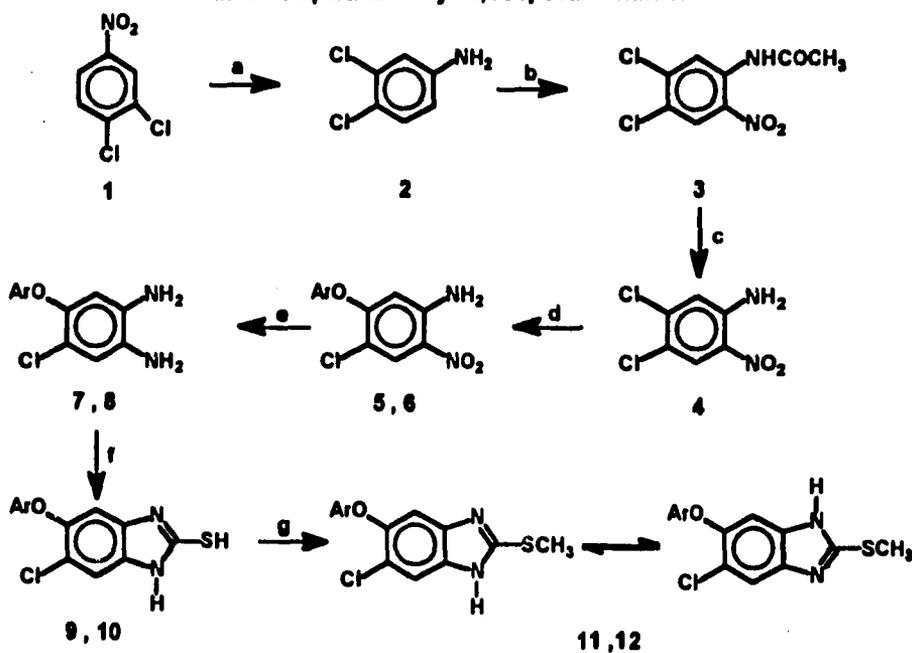
La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo siguiendo la serie de reacciones del Esquema 1.

Se partió del 3,4-dicloronitrobenzoceno comercial, el cual se redujo mediante hidrogenación catalítica con Pd/C al 5 %, obteniéndose la 3,4-dicloroanilina **2** en un rendimiento del 95 %. El producto no se aisló y se utilizó crudo para la siguiente reacción.

La nitración de **2** se realizó por dos métodos diferentes; primeramente, **2** se trató con anhídrido acético y ácido nítrico fumante en frío, para dar la 4,5-dicloro-2-nitroacetanilina **3** en un 66% de rendimiento, la cual se recristalizó de metanol y tuvo un punto de fusión y un R_f idéntico al del producto reportado¹⁰.

El segundo método consistió en la acetilación de **2** con anhídrido acético, para obtener la acetanilida correspondiente, la cual se nitró con mezcla sulfonítrica fría obteniéndose **3** en un 74%; recristalizado de etanol, dió un P_f y un R_f idénticos al producto **3** anterior.

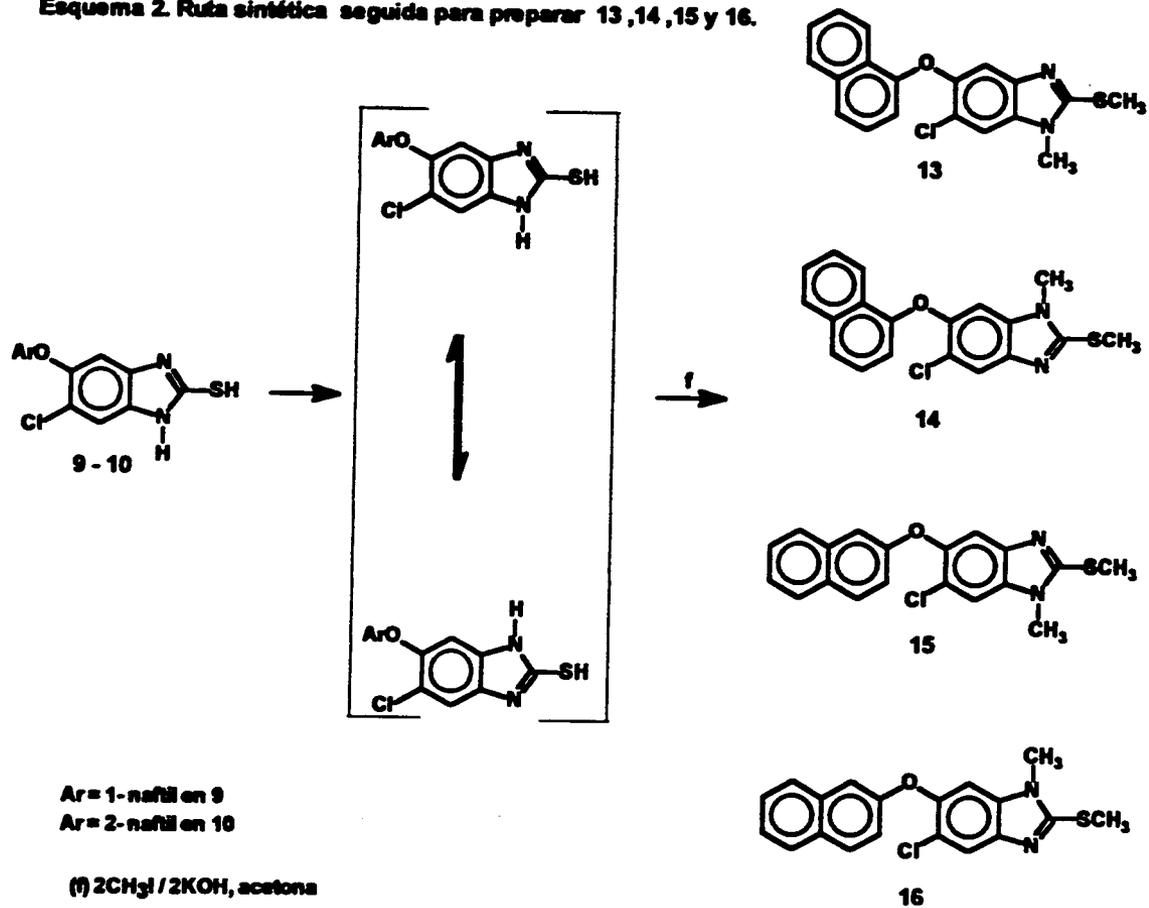
Esquema 1. Ruta sintética seguida para preparar 9,10 y la monometilación de éstos para dar 11 y 12, respectivamente.



Ar = 1-naftil en 5, 7, 9 y 11; 2-naftil en 6, 8, 10 y 12

(a) $H_2/Pd/C$ 5%; (b) Ac_2O/HNO_3 fum o $Ac_2O, HNO_3-H_2SO_4$; (c) $H_2SO_4, 70^\circ$; (d) $ArOH, K_2CO_3, DMF 120^\circ$; (e) $H_2/Pd/C$ 10%; (f) CS_2/KOH ; (g) CH_3I/KOH

Esquema 2. Ruta sintética seguida para preparar 13,14,15 y 16.



DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

La hidrólisis de **3** en H_2SO_4 a $70\text{ }^\circ\text{C}$, dió la 4,5-dicloro-2-nitroanilina **4** con un 98 % de rendimiento. El producto se recristalizó de etanol, obteniéndose agujas anaranjadas con un punto de fusión y R_f idénticos al producto comercial de Aldrich.

La reacción de sustitución nucleofílica aromática entre el α -naftol y **4** en presencia de K_2CO_3 y DMF en caliente llevó a la obtención de la 4-cloro-5-(1-naftoxi)-2-nitroanilina **5** en un 98 % de rendimiento. Recristalizada de etanol-tolueno (60:40), dió un polvo amarillo ocre con un R_f y un punto de fusión concordantes con los reportados¹. Su espectro de IR (No 1) presentó la banda del éter aromático en 1232 cm^{-1} , la del grupo nitro en 1500 cm^{-1} y la amina en 3426 y 3340 cm^{-1} . El espectro de RMP (No 2) presentó un multiplete en 6.7-7.90 ppm que integra para los 7 hidrógenos del naftaleno. El espectro de CG-EM (No 3) presentó el M^+ de 314.05 concordante con el peso molecular.

De manera similar empleando β -naftol y **4**, se obtuvo la 4-cloro-5-(2-naftoxi)-2-nitroanilina **6**, con un 90 % de rendimiento, que recristalizada de etanol-tolueno, dió un polvo ocre con un punto de fusión concordante con el reportado.¹ El espectro de IR (No 4) mostró señales para el éter aromático en 1242 cm^{-1} , el grupo nitro en 1560 cm^{-1} y la amina aromática en 3256 y 3338 cm^{-1} . El espectro de RMP (No 5) presentó el multiplete en 6.9-7.75 ppm que integra para los 7 hidrógenos del naftaleno. El espectro de CG-EM (No 6) presentó el M^+ esperado para el peso molecular de **6**.

Las nitroanilinas **5** y **6** se sometieron a reducción mediante hidrogenación catalítica, utilizando Pd/C al 10 % como catalizador y acetato de etilo. A partir de **5** se obtuvo la 4-cloro-5-(1-naftoxi)fenilendiamina **7**, con un rendimiento del 95 %. El producto no se aisló y tal cual se utilizó para la siguiente reacción.

DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

Cuando la materia prima fué **6** , la reducción llevó a la 4-cloro-5-(2-naftoxi)fenilendiamina **8** con un 95 % de rendimiento. El producto crudo se utilizó para la siguiente reacción.

Para la reacción de ciclación se trataron **7** y **8** por separado con 2 equivalentes de potasa y disulfuro de carbono en etanol-agua. Así, cuando se utilizó **7**, se obtuvo el 6-cloro-2-mercapto-5-(1-naftoxi)bencimidazol **9** en un 85 % de rendimiento, recristalizado de isopropanol/agua, dió un sólido biege con un Pf de 273-275 °C. Su espectro de IR (No 7) mostró señales para la amina secundaria en 3382 cm^{-1} , el mercapto en 2600 cm^{-1} y el C-S en 1460 cm^{-1} , además del éter aromático en 1328 cm^{-1} . El espectro de RMP (No 8) presentó un singulete ancho en 3.25 ppm asignado al SH, el cual desaparece con el intercambio con D_2O ; otro singulete mas ancho en 12.5 ppm asignable al -NH-, además del multiplete en 6.75-8.3 ppm que integra para los siete hidrógenos en el naftaleno. El espectro de CG-EM (No 9) presentó un M^+ de 326.1 (100 % de abundancia), el cual coincide con el peso molecular del compuesto.

Cuando se partió de **8**, se obtuvo el 6-cloro-2-mercapto-5-(2-naftoxi)bencimidazol **10** en un 92 % de rendimiento, recristalizado de acetato de etilo/ etanol, dió un sólido cristalino amarillo claro con un punto de fusión de 291-292 °C. Su espectro de IR (No 10) dió las señales de amina secundaria en 3294 cm^{-1} , mercapto en 2600 cm^{-1} , y en 1462 cm^{-1} del enlace N=C-S, además del éter aromático en 1246 cm^{-1} . El espectro de RMP (No 11) presentó un singulete ancho en 3.29 ppm asignado al SH, el cual desaparece con D_2O ; otro singulete más ancho en 12.5 ppm asignable al -NH-, además del multiplete en 6.9-7.9 ppm que integra para los siete hidrógenos del naftaleno.

DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

El espectro de CG-EM (No 9) presentó un M^+ de 326.1 (80 % de abundancia), el cual coincide con el peso molecular del compuesto, y un $M+2$ con un 30 % de abundancia relativa característico de la contribución isotópica del cloro y el azufre .

4.2. Preparación de los compuestos monometilados 11 y 12.

Una vez obtenido el tiol **9** se procedió a la monometilación utilizando 1 eq. de yoduro de metilo y 2 eq. de potasa, en etanol acuoso; por enfriamiento prolongado en atmósfera inerte, precipitó **11** en un 92.5% de rendimiento, éste se purificó por cromatografía en columna , obteniéndose un producto blanco con un Pf de 164-165 °C.

El espectro de IR (No 13) mostró la banda de amina en 3402 cm^{-1} y el éter a 1246 cm^{-1} . La RMP (No 14) presentó un singulete en 2.75 que integra para 3 protones y que se asignó al metilio (-S-CH₃), además del multiplete en 6.5-8.3 (m, 10H, 7H en naftaleno, 2H en anillo aromático, 1H en -NH, que simplifica con D₂O). El espectro de CG-EM (No 15) presentó un M^+ de 339.80 (50% de abundancia) correspondiente al peso molecular.

De la misma forma se trató **10**, y después de 12 h de reacción, se obtuvo **12** con un 85 % de rendimiento, el producto se recristalizó de tolueno y decoloró con carbón activado, obteniéndose un sólido blanco con un punto de fusión de 199-200 °C.

DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

El espectro de IR (No 16) mostró el NH bencimidazólico en 3398 cm^{-1} y el éter aromático en 1228 cm^{-1} . El espectro de RMP (No 17) presentó un singulete en 2.68 que integra para 3 protones correspondiente al metilto (-S-CH₃), además del multiplete en 6.5-8.3 (m, 10H, 7H en naftaleno, 2H en anillo aromático, 1H en -NH, que simplifica con D₂O). El espectro de CG-EM (No 18) presentó un M⁺ de 339.80 (80% de abundancia) coincidente con el peso molecular.

4.3 Obtención de los compuestos dimetilados 13, 14, 15 y 16.

Los compuestos 13 y 14 se obtuvieron en mezcla mediante el tratamiento del tiol 9 con 2 eq. de yoduro de metilo y 2 eq. de potasa, primeramente en frío y después a temperatura ambiente durante 12 h. Se obtuvieron 2 productos con R_f muy semejante; el de menor polaridad, precipitó en el medio de reacción y correspondió a 13 (41 %), el nuevo bencimidazol con el grupo naftoxi en la posición 5, el cual después de separarse de la mezcla de reacción se purificó de cloroformo-acetato de etilo dando un Pf de 163-165 °C.

Su espectro de IR (No 19) dió bandas en 3054 cm^{-1} (CH insat.), 2932 cm^{-1} (CH sat.), 1420 cm^{-1} (C=N), 1228 cm^{-1} (C-O-Carom). El espectro de RMP (No 20) presentó dos singuletes que integran para tres hidrógenos cada uno, el primero en 2.72 asignable al S-CH₃, el segundo en 3.37 asignable al N-CH₃, aparte del multiplete en 7.0-7.8 que integra para los hidrógenos aromáticos. Su espectro de CG-EM (No 21) presentó un M⁺ de 354.2 (100% de abundancia), correspondiente al peso molecular esperado.

DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

El isómero **14**, con el sustituyente naftoxi en 6 correspondió al compuesto de mayor polaridad y se aisló del filtrado acetónico de **13**. El producto crudo se purificó por cristalización fraccionada y fue un sólido amarillo con R_f semejante al reportado con anterioridad¹¹. El espectro de IR (No 22) mostró bandas en 3050 cm^{-1} (CH insat.), 2906 cm^{-1} (CH sat.), 1228 cm^{-1} (C-O-C arom). El espectro de RMP (No.23) presentó dos singuletes que integran para tres hidrógenos cada uno, el primero en 2.75 asignable al S-CH₃, el segundo en 3.48 asignable al N-CH₃, aparte del multiplete en 6.6-8.39 que integra para los hidrógenos del naftaleno y del anillo aromático. Su espectro de CG-EM (No 24) presentó un M⁺ de 354.2 (100% de abundancia relativa), concordante con el peso molecular del compuesto.

Finalmente, cuando la materia prima **10** se sometió a la reacción de dimetilación, en las mismas condiciones que **9**, nuevamente se obtuvo una mezcla de productos, uno de los cuales, el de menor polaridad, precipitó en el medio de reacción en un 43.5 % de rendimiento crudo y correspondió al isómero con el grupo naftoxi en posición 5 (**15**). El producto puro se obtuvo por recrystalización en acetato de etilo obteniéndose un sólido blanco con un Pf 192- 193 °C.

Su espectro de IR (No 25) mostró bandas en 3054 cm^{-1} (CH insat.), 2926 cm^{-1} (CH sat.), 1416 cm^{-1} (C=N), 1248 cm^{-1} (C-O-C arom). El espectro de RMP (No 26) presentó un singulete en 2.7 que integra para 3 hidrógenos, asignable al S-CH₃, otro más en 3.59 que también integra para tres hidrógenos, asignable al N-CH₃, aparte del multiplete en 7.0-7.8 que integra para los hidrógenos aromáticos. Su espectro de CG-EM (No 27) presentó un M⁺ de 354.2 (100% de abundancia relativa), correspondiente al peso molecular del compuesto.

DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

De la misma manera que 14, 16 se obtuvo del filtrado acetónico con posteriores recristalizaciones de etanol y carbón activado. El producto blanco esponjoso se obtuvo en un 23 % de rendimiento y fundió a 124-125 °C y un R_f de 0.35 concordantes con los reportados con anterioridad.¹¹

El espectro de IR (No 28) mostró bandas en 3050 cm^{-1} (CH insat.), 2930 cm^{-1} (CH sat.), 1256 cm^{-1} (C-O-C arom). El espectro de RMP (No 29) presentó dos singuletes que integran para tres hidrógenos cada uno, el primero en 2.70 asignable al S-CH₃, el segundo en 3.60 asignable al N-CH₃, aparte del multiplete en 7.07-7.95 que integra para los hidrógenos del naftaleno y del anillo aromático. Su espectro de CG-EM (No 30) presentó un M⁺ de 354.2 (100% de abundancia relativa), concordante con el peso molecular del compuesto.

Los espectro de IR, RMP y EM de los compuestos 14 y 16 sintetizados son idénticos a los reportados¹¹.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Después de llevar a cabo la síntesis propuesta, se lograron obtener todos los productos esperados; la siguiente tabla resume las características físicas más importantes de cada uno de ellos.

| Comp. No. | Disolvente de recrist. ^a | p.f. °C | Rend ^b % | Rf. | IR,RMP,EM | Refer |
|-----------|-------------------------------------|---------|---------------------|-------------------|-----------|-------|
| <u>2</u> | ---- | ----- | 95 | 0.12 ^c | + + + | --- |
| <u>3</u> | M | 123-124 | 74 | 0.35 ^c | + + + | 17 |
| <u>4</u> | E | 176-177 | 90 | 0.61 ^c | + + + | 17 |
| <u>5</u> | ET | 136-138 | 98 | 0.75 ^d | + + + | 1 |
| <u>6</u> | ET | 184-185 | 98 | 0.60 ^c | + + + | 1 |
| <u>7</u> | ---- | ----- | 94 | 0.57 ^e | ----- | --- |
| <u>8</u> | ---- | ----- | 95 | 0.57 ^e | ----- | --- |
| <u>9</u> | IA | 273-275 | 85 | 0.52 ^f | + + + | --- |
| <u>10</u> | AE | 291-292 | 93 | 0.52 ^f | + + + | --- |
| <u>11</u> | I | 172-175 | 92 | 0.37 ^f | + + + | --- |
| <u>12</u> | T | 197-198 | 85 | 0.73 ^f | + + + | 1 |
| <u>13</u> | CE | 163-165 | 41 | 0.41 ^c | + + + | g |
| <u>14</u> | ME | 124-125 | 20 | 0.36 ^c | + + + | 11 |
| <u>15</u> | A | 192-193 | 42 | 0.41 ^c | + + + | g |
| <u>16</u> | E | 124-125 | 25 | 0.36 ^c | + + + | 11 |

^a: M= metanol, E= etanol, ET= etanol-tolueno, IA= isopropanol-agua, AE= acetato de etilo-etanol, A= acetato de etilo-etanol, I= isopropanol, T= tolueno, CE= cloroformo-etanol, ME= metanol-etanol, A= acetato de etilo.

^b: Rendimiento crudo, ^c: Sistema I, ^d: Sistema III, ^e: Sistema II, ^f: sistema IV, ^g: no reportado en la literatura.

6. DISCUSION

Al final de la síntesis se lograron obtener todos los compuestos esperados, de los cuales **13** y **15** no están reportados en la literatura.

Respecto a los pasos seguidos hasta obtener los productos finales, en general no presentaron demasiados problemas, haciendo la ruta sintética accesible a nivel de laboratorio.

De acuerdo con los resultados obtenidos para el paso de nitración, el segundo método presentó una mejora tanto en tiempo como en rendimiento, además de la economía y seguridad, al utilizar ácido nítrico comercial en lugar de ácido nítrico fumante y el hacerlo en un sistema abierto.

Los productos **8** y **9** no se aislaron por la inestabilidad presentada por las aminas en trabajos previos^{1, 8 y 11}, ya que son fácilmente oxidables, por lo que se utilizaron enseguida de su obtención.

La parte más difícil presentada a lo largo del presente trabajo, fue el separar los dos isómeros con el grupo naftoxi en posición 5, porque presentaban impurezas de los correspondientes isómeros en posición 6, y el purificarlos resultó todo un reto, sobre todo para **14** el cual consumió todo un mes de intentos.

Al obtener **16** como primer producto final y determinarle el R_f y su punto de fusión, estos concordaban con los obtenidos para **14** con anterioridad¹¹, lo cual llevó a una confusión, que se resolvió al mandar a espectroscopia por separado los dos compuestos (el isómero sintetizado en el laboratorio por una ruta alterna¹¹ y el correspondiente de esta ruta (**16**), obteniendo los mismos espectros de IR, RMP y EM, lo cual indica que se obtuvo el mismo compuesto, pero muy probablemente con un cristal diferente, lo cual explicaría la diferencia de punto de fusión entre **16** y el reportado.¹¹

CONCLUSIONES

Después de 4 meses de servicio social y 6 meses de trabajo, se cumplieron los objetivos plantados al inicio de este trabajo, así, se obtuvieron los dos isómeros con el grupo naftoxi en posición 5, y se lograron aislar los isómeros con el grupo naftoxi en posición 6, con lo cual al someterse a pruebas de actividad antihelmíntica, se podrán obtener datos sobre cual isómero es el más activo, además de la información sobre la importancia del hidrógeno en la posición 1 en la actividad biológica..

Respecto al trabajo realizado es importante concluir que:

1.- El paso de nitración se realiza mejor utilizando mezcla sulfonítrica, tanto por economía como por seguridad.

2.-Es posible separar los isómeros con el grupo naftoxi en posición 6, pero a un rendimiento muy bajo por lo que es preferible obtener estos isómeros por la ruta alterna reportada.¹¹

3.-Lo más importante de esta tesis es la experiencia adquirida en el campo de síntesis orgánica para la obtención de compuestos de interés veterinario así como humano.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Instrumentación.

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

Los espectros de resonancia magnética protónica (RMP) se determinaron en un espectrofotómetro Varian EM-390 usando deuterocloroformo, dimetilsulfóxido o acetona deuterada como disolventes y Tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (¡Error! Marcador no definido.). Los símbolos de las señales son: s = singulete, sa = singulete amplio, m = multiplete.

Los espectros de masas se determinaron por un sistema acoplado de Cromatografía de Gases-Espectrómetro de Masas (CG-EM) o por introducción directa de la muestra en un aparato marca Hewlett Packard 5988A. La simbología utilizada es M^+ = ion molecular; $M+2$, $M+4$ = picos isotópicos.

Los puntos de fusión (Pf) se determinaron en un aparato Büchi Mod. 530 y no están corregidos. Para concentrar se empleó un evaporador rotatorio marca Büchi RE 111, con vacío generado por una bomba Felisa Mod. 1600 ajustada a 55 cm de Hg y condensador de hielo seco.

Para realizar las hidrogenaciones catalíticas se utilizó un hidrogenador marca Parr Mod. 391EG con 60 lb/plg² y 80°C como capacidad máxima, utilizando hidrógeno de tanque de la casa INFRA y como catalizador paladio sobre carbono al 5 y 10% de la casa Aldrich.

7.2. Cromatografía en Capa Fina y Columna.

Para la cromatografía en capa fina (CCF) se usaron placas de vidrio recubiertas con gel de sílice GF₂₅₄ de la casa Merck y para cromatografía en columna se utilizó una columna de vidrio de 18 cm de altura por 2 cm de diámetro empaquetada con gel de sílice 60, gránulos de 0.2-0.5 mm, malla 35-70 (Merck). Los compuestos orgánicos se revelaron con luz UV y por exposición a vapores de Yodo.

7.3. Composición de los sistemas de elución utilizados.

| SISTEMA | COMPOSICION | PROPORCION |
|----------------|-------------------------|-------------------|
| I | Hexano-Cloroformo-AcOEt | 50:35:15 |
| II | Cloroformo-MeOH | 97:3 |
| III | Cloroformo-MeOH | 95:5 |
| IV | Cloroformo-MeOH | 90:10 |

7.4. 3,4-Dicloroanilina 2.

En un reactor de vidrio de 500 ml se colocaron 50 g (0.0260 mol) de 1, 2.5 g de P/C al 5% y 200 ml de acetato de etilo; el vaso reactor se adaptó a un hidrogenador, se lavó tres veces en H_2 a 35 lb/ plg² de H_2 eliminando la presión en cada vez con succión; después, el vaso reactor se cargó con 60 lb/plg² de H_2 y se agitó a temperatura ambiente. La reducción se llevó a cabo en 2.5 h consumiéndose un total de 1750 lb/ plg² de H_2 .

Al finalizar la reacción, el catalizador se separó por filtración al vacío y el filtrado se concentró en el rotaevaporador hasta sequedad dando 40.08 g (95%) de un producto resinoso, el cual por cromatografía en capa fina presentó una mancha principal ($R_f = 0.12$, sistema I). El producto no se purificó y tal cual se sometió a la siguiente reacción.

7.5. 4,5-Dicloro-2-nitroacetanilida 3.

7.5.1 a) Con anhídrido acético y ácido nítrico.

En un matraz de bola de 3 litros con 3 bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro y embudo de presiones igualadas, se colocaron 132.2 g (0.8553 mol) de 2 y trataron con 850 ml (785.9 g, 7.69 mol, 9.0 eq.) de anhídrido acético, gota a gota, y con agitación vigorosa, evitando que la temperatura subiera a más de 70 °C; se formó una solución amarilla clara a la cual se le agregaron 100 ml de ácido acético.

PARTE EXPERIMENTAL

La mezcla de acetilación se enfrió a $-20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ en baño de hielo seco / isopropanol y trató con una mezcla enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 265 ml (371 g, 5.9 mol, 6.9 eq.) de ácido nítrico y 500 ml de anhídrido acético, con agitación vigorosa evitando que la temperatura excediera de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Terminada la adición se dejó en agitación por espacio de 12 h a una temperatura entre 5 y $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, después de este tiempo se formó un sólido amarillo el cual se separó por filtración al vacío, lavó tres veces con agua fría y secó al aire dando 78.1 g (36.8 %) de un sólido que en CCF presentó una mancha principal con un R_f de 0.35 (sistema I).

Las aguas madres se vertieron sobre 200 g de hielo, precipitando más producto, el cual se separó por filtración con succión, lavó con agua y secó dando 139.8 g (65.8%) de sólido amarillo, el cual en CCF presentó dos manchas de igual intensidad con R_f de 0.53 y 0.18 (sistema I). Los productos crudos se recrystalizaron por separado de CHCl_3 / MeOH dando agujas amarillas, las cuales fundieron a $123-124\text{ }^{\circ}\text{C}$ coincidente con el del producto reportado¹⁸.

7.5.2. b) Con mezcla sulfonítrica.

A una mezcla de 180 ml de H_2SO_4 y 180 ml de HNO_3 previamente enfriada a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ con baño de hielo seco-isopropanol y con agitación magnética se le adicionaron 98.43 g (0.4823 mol) de 3,4-dicloroacetanilida **5** en pequeñas porciones, evitando que la temperatura aumentara por arriba de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$; terminada la adición, la mezcla se dejó en agitación por 2.5 h a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$; después, se vertió sobre 1.5 kg de hielo picado formándose un sólido amarillo, el cual se separó por filtración con succión y lavó en agua hasta pH neutro. El producto húmedo se recrystalizó de etanol, obteniéndose 68.5 g (58.73 %) de agujas amarillas. De las aguas madres se recuperaron 18 g (86.5 g en total, 74% de rendimiento global). El producto por CCF mostró una sola mancha con un $R_f= 0.35$ (sistema I) y fundió a $123-124\text{ }^{\circ}\text{C}$ semejante con el del producto reportado.¹⁸

7.6.- 4,5-Dicloro-2-nitroanilina 4 .

En un matraz de bola de 250 ml con dos bocas 24/40 adaptado con agitación magnética, termómetro y baño de agua caliente se pusieron 81.0 g (0.3520 mol) de **3** y 165 ml (303.6 g , 3.095 mol) de H₂SO₄ conc. La mezcla se agitó vigorosamente y calentó en baño de agua a 80 °C durante 30 min; después, se vertió sobre 400 ml de agua-hielo, precipitando un sólido amarillo naranja, el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua helada hasta pH neutro y secó al aire dando 65.4 g (98%). El producto se recristalizó de etanol dando agujas anaranjadas que en CCF mostraron una mancha con R_f de 0.61 (sistema I) similar al producto comercial Aldrich y un P_f idéntico (176-177 °C).

7.7. 4-cloro-5-(1-naftoxi)-2-nitroanilina 5.

En un matraz de bola de 1000 ml con una boca 24/40, adaptado con agitador, condensador en posición de reflujo y sobre éste un globo con nitrógeno, se colocaron 32.5 g (0.1570 mol) de **4** , 24.9 g (0.1726 mol, 1.1 eq.) de **1** (Error! Marcador no definido.-naftol, 23.9 g (0.1726 mol, 1.1 eq.) de K₂CO₃, 190 ml de DMF y 10 ml de agua. La mezcla de reacción agitada se calentó a reflujo mediante baño de aceite, durante 6 h Cuando se consumió **4**, se dejó enfriar y la mezcla se vertió sobre 400 g de hielo picado, formándose un sólido resinoso, la mezcla se calentó a ebullición , solidificando el producto al enfriarse. El sólido café que precipitó se separó por filtración al vacío , lavó 3 veces con agua y secó al aire dando 48.0 g (97.8 %) de **5**. El producto se recristalizó de etanol-tolueno (60-40) dando un sólido amarillo ocre que en CCF presentó una sola mancha con un R_f de 0.75 en el sistema III y un punto de fusión de 136-138 °C, el cual coincide con el reportado.¹

PARTE EXPERIMENTAL

El espectro (No 1) de IR mostró bandas en 3464, 3340 (-NH₂), 3049 (CH insat), 1626-1470 (CH=CH arom), 1560 (Ar-NO₂) y 1232 (C-O-C). Su espectro de RMP (No 2) mostró señales en 6.7-7.9 (m, 9H, 7H en naftaleno, 2H en NH₂, intercambio con D₂O), 5.95 (s, 1H, H en C₆); 7.95 (s, 1H, H en C₇). El espectro de CG-EM (No 3) presentó un M⁺ de 314.05 (61 % de abundancia), un M+1 de 315.05 (11 % de abundancia) y un M+2 de 316.05 (presencia del cloro).

7.8. 4-Cloro-5-(2-naftoxi)-2-nitroanilina 6.

En un matraz bola de 1000 ml con una boca 24/40, adaptado con agitación magnética, condensador en posición de reflujo y encima de éste un globo con nitrógeno, se colocaron 32.5 g (0.1569 mol) de **4**, 24.9 g (0.1726 mol, 1.1 eq.) de 2-naftol, 24.0 g (0.1727 mol, 1.1 eq.) de K₂CO₃, 200 ml de DMF y 10 ml de agua. La mezcla de reacción agitada, se calentó a reflujo con baño de aceite durante 3 h, tiempo en el cual se verificó la desaparición de **4** por CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 60 °C y vertió sobre 400 ml de hielo picado agitando vigorosamente, se formó un sólido café claro, el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua fría y secó al aire dando 45.0 g (90.3 %) de **6**. El producto se recristalizó de etanol-tolueno (60:40) obteniéndose un sólido color ocre que mostró en CCF un R_f de 0.6 en el sistema I y un punto de fusión de 184-185 °C concordante con el reportado.¹

El espectro de IR (No 4) dió bandas en 3456-3338 (-NH₂), 1632-1462 (CH=CH arom), 1560 (Ar-NO₂), 1242 (C-O-C). El espectro de RMP (No 5) presentó señales en 6.07 (s, 1H en C₃), 6.9-7.75 (m, 9H, 7H en naftaleno; 2H en NH₂, intercambio con D₂O), 7.87(s, 1H en C₆).

PARTE EXPERIMENTAL

El espectro de CG-EM (No 6) presentó un M+ de 314.5 (71 % abundancia), M+1 y M+2 de 315.05 (13% abundancia) y 316.05 (23 % abundancia) respectivamente, debido a la presencia de cloro.

7.9. 4-Cloro-5-(1-naftoxi)fenilendiamina 7.

En un vaso reactor de 500 ml se colocaron 25 g (0.0794 mol) de **5**; 2.5 g de Pd/C al 10% y 200 ml. de acetato de etilo, el vaso reactor se adaptó a un hidrogenador, se lavó 3 veces con 35 lb/plg₂ de hidrógeno, eliminando la presión en cada vez con succión, después se llevó a 60 lb/plg₂ de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente. La reducción se llevó a cabo en 13 h, consumiéndose un total de 350 lb/plg₂ de hidrógeno. Al finalizar la reacción, el catalizador se separó por filtración al vacío y el filtrado se concentró a sequedad en el rotaevaporador dando 21.5 g (94.5%) de un producto resinoso color café, el cual en CCF presentó una mancha principal Rf= 0.57 en el sistema II. El producto crudo se utilizó para la siguiente reacción.

7.10. 4-Cloro-5-(2-naftoxi)fenilendiamina 8.

En un vaso reactor de vidrio de 500 ml se colocaron 20.0 g (0.0635 mol) de **6**; 2.0 g de Pd/C al 10% y 200 ml de acetato de etilo, el vaso reactor se adaptó a un hidrogenador, se lavó 3 veces con hidrógeno a 35 lb/plg₂ eliminando la presión en cada vez con succión, después, el vaso reactor se cargó con 60 lb/plg₂ de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente. La reducción se llevó a cabo en 20 h consumiéndose un total de 220 lb/plg₂ de hidrógeno.

Al finalizar la reacción, el catalizador se separó por filtración el vacío y el filtrado se concentró en el rotaevaporador hasta sequedad dando 17.4 g (95.3%) de un producto resinoso color café oscuro, el cual por CCF presentó una sola mancha con R_f de 0.57 en el sistema II. El producto no se aisló y tal cual se sometió a la siguiente reacción.

7.11. 6-Cloro-2-mercapto-5-(1-naftoxi)bencimidazol 9.

En un matraz de bola de 500 ml con una boca 24/40, adaptado con condensador en posición de reflujo y encima de éste un globo con nitrógeno, se colocaron 21.3 g (0.0756 mol) de **7**, los cuales se disolvieron previamente en 200 ml de etanol, añadiéndose enseguida 40 ml de agua, 4.4 g (0.0784 mol, 1.03 eq.) de KOH y 9.1 ml (0.466 g, 0.1505 mol, 1.91 eq.) de CS_2 . La mezcla de reacción agitada se calentó con baño de aceite a reflujo suave durante 6 h, verificando por CCF la desaparición de **7**, la mezcla fría se vertió sobre 400 ml de agua-hielo, neutralizó enseguida con ácido acético, precipitando un sólido café oscuro, el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua helada y secó al aire, dando 21.0 g (85%) de **9**, el cual en CCF mostró una sola mancha con un R_f de 0.52 (sistema IV). El producto se recrystalizó de isopropanol/agua y decoloró con carbón activado, obteniéndose un sólido amorfo beige claro con un Pf de 273-275 °C.

El espectro (No 7) de IR mostró bandas en 3382 (-NH), 3052 (CH sat.), 2812 (CH sat), 2600 (-SH), 1612-1570 (C=C arom.); 1460 (C=N=S), 1328 (C-O-C). El espectro (No 8) de RMP presentó señales en 3.25 (sa, 1H, H en SH, intercambio con D_2O); 6.75-8.3 (m, 7H, H en naftaleno), 7.25 (s, 1H, H en C4 del anillo arom.), 6.8 (s, 1H, H en C7 del anillo arom.), 12.4 (sa, 1H, H en NH). El espectro (No 9) de CG-EM presentó un M^+ de 326.1 (100 % de abundancia) el cual era el pico base del espectro y un $M+2$ de 328.1 (44.8 % de abundancia).

7.12. 6-Cloro-2-mercapto-5-(2-naftoxi)bencimidazol 10

En un matraz de bola de 500 ml con una boca 24/40, acondicionado con agitación magnética, condensador en posición de reflujo y sobre este un globo con nitrógeno, se colocaron 17.4 g (0.0608 mol) de **8**, disueltos en 200 ml de etanol, enseguida se añadieron 3.7 g (0.0609 mol, 1 eq.) de KOH, 7.5 ml (9.3 g, 0.122 mol, 2 eq.) de CS₂ y 30 ml de agua. La mezcla de reacción, agitada vigorosamente, se calentó por 5 h con baño de aceite , hasta el reflujo suave, y a temperatura ambiente toda la noche. Precipitó un sólido amarillo, la mezcla de reacción se vertió sobre 400 ml de agua-hielo y se ajustó el pH a 6 con solución de ácido acético diluido, la masa amarilla se separó por filtración al vacío, lavó tres veces con agua y secó al aire dando 18.6 g (93%) de un sólido amarillo claro, que en CCF mostró una mancha principal con R_f de 0.52 en el sistema IV. El producto se recrystalizó de acetato de etilo/ etanol obteniéndose un sólido cristalino (40%) con un Pf de 291-292 °C.

El espectro de IR (No 10) presentó señales en 3294 (NH), 3054 (CH sat), 2818 (CH sat), 2600 (S-H), 1628-1598 (CH=CH arom); 1462 (N=C=S) y 1246 (C-O-C) . El espectro de RMP (No 11) presentó señales en 3.3 (sa, 1H, H en SH, intercambio con D₂O); 6.9-7.5 (m, 7H, H en naftaleno, 2H, H en anillo aromático.), 12.6 (sa, 1H, H en NH). El espectro de CG-EM (No 12) presentó un M⁺ de 326.1 (80 % de abundancia) y un M +1 de 328 (30% de abundancia).

7.13. 6-Cloro-2-metil-5-(1-naftoxi)benzimidazol 11.

En un matraz de 250 ml de tres bocas, adaptado con varilla de agitación mecánica, septum, termómetro y globo con nitrógeno, se suspendieron 10 g (0.0304 mol) de **9** y 40 ml de agua; luego, se inyectó una solución de 3.4 g (0.0606 mol, 2.0 eq.) de KOH disueltos en 10 ml de agua y 50 ml de etanol, lográndose la disolución completa del benzimidazol. La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C, se le inyectaron, gota a gota, 1.9 ml (4.32 grs, 0.0305 mol, 1.0 eq.) de yoduro de metilo y se agitó por 5 h a temperatura ambiente, se verificó la desaparición de **9** por CCF. Seguidamente se neutralizó con HCl al 10 % hasta un pH de 7 y vertió sobre 250 g de hielo picado, precipitando **11**, el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua fría y secó al aire para dar 9.6 g (92.5 %) de un sólido beige, el cual en CCF presentó un R_f de 0.37 (sistema IV). El producto se purificó por cromatografía en columna, utilizando como soporte sílica gel y como fase móvil una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20), en porciones de 100 ml. El producto eluye en las fracciones No. 6, 7, 8, 9, 10, las cuales se concentraron en rotaevaporador hasta sequedad. Se obtuvo un sólido blanquecino el cual fundió a 164-165 °C.

El espectro de IR (No 13) mostró bandas en 3402 (-NH), 3052-2924 (CH insat), 2816-2718 (CH sat), 1626-1598 (CH=CH arom), 1246 (C-O-C), 1390 (N=C arom). El espectro de RMP (No 14) presentó señales en 2.75 (s, 3H, H en S-CH₃) y 6.5-8.3 (m, 10 H, 7H en naftaleno, 2H en anillo arom., 1H en NH que simplifica con D₂O). El espectro de CG-EM (No 15) mostró un M⁺ de 339.80 (50 % de abundancia) y un M⁺+2 de 341.80 (17 % de abundancia), que corresponde a la contribución del cloro y azufre.

7.14. 6-Cloro-2 metiltio-5-(2-naftoxi)bencimidazol 12

En un matraz bola de 250 ml de tres bocas, adaptado con termómetro, globo con nitrógeno y un septum, se colocaron 5 grs. (0.0152 mol) de **10** y 18 ml. de agua. Esta suspensión se trató con 1.7 grs. (0.0304 mol, 2 eq.) de KOH disueltos en 7 ml de agua y 15 ml de etanol hasta la disolución completa de la materia prima. La mezcla de reacción en agitación vigorosa se enfrió con baño de hielo-sal-metanol a -5°C , temperatura a la cual se inyectó al sistema 1 ml (2.2 grs., 0.01606 mol., 1.02 eq.) de yoduro de metilo, gota a gota. Después de la adición, se dejó que la reacción alcanzará la temperatura ambiente, después de 12 h de reacción, se verificó la desaparición de la materia prima por CCF. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl al 10% a un pH aproximado a 7 y vertió sobre 250 ml de una mezcla hielo-agua, precipitando un sólido café claro, el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua fría y secó al aire obteniéndose 4.4 grs. (84.9 % de rend.) de **12**. El producto se recristalizó de tolueno y decoloró con carbón activado, obteniéndose un sólido blanco amorfo que en CCF mostró una mancha principal con un R_f de 0.73 (sistema IV) y un punto de fusión de 199-200 $^{\circ}\text{C}$.

El espectro de IR (No 16) presentó bandas en 3398 (-NH), 3048 (CH insat.), 2842-2716 (CH sat.), 1388 (N=C arom), 1228 (C-O-C) 1628-1400 (CH=CH arom.). El espectro de RMP (No 17). mostró señales en 2.68 (s, 3H, H en S-CH₃), 6.55-8.3 (m, 9H, 7H en naftaleno, 1H en C₄, 1H en C₇ arom.). El espectro de CG-EM (No 18) presentó un M⁺ de 339.8 (80 % de abundancia) y un M+2 de 341.55 (33% de abundancia).

7.15. 6-Cloro-1-metil-2-metiltio-5-(1-naftoxi)bencimidazol 13.

En un matraz bola de 250 ml con tres bocas, adaptado con agitador magnético, termómetro, globo con nitrógeno y septum, se colocaron 10 g (0.0291 mol) de **9** y 100 ml de acetona; después, se inyectaron 5.8 g (0.0677 mol, 2.2 eq.) de KOH disueltos en 10 ml de agua. La mezcla de reacción agitada vigorosamente se enfrió hasta -5 °C, temperatura a la cual se inyectaron, gota a gota, 4.1 ml (9.35 g, 0.0685 mol, 2.1 eq.) de yoduro de metilo. Después de la adición, se retiró el baño frío y dejó llegar a la temperatura ambiente permaneciendo así por espacio de 12 hrs, se verificó la desaparición de **9** por CCF y la formación de dos productos.

Durante la reacción precipitó **13** (el producto con mayor R_f), el cual se separó por filtración al vacío, lavó con acetona fría y secó al aire. Se obtuvieron 4.3 g (41.3 %) de un sólido blanco que sólo presentó una mancha en CCF. El producto se recrystalizó de cloroformo/ acetato de etilo con carbón activado, obteniéndose un sólido amarillo cristalino con un R_f de 0.41 (sistema I) y un P_f de 163-165 °C.

El espectro de IR (No 19) dió bandas en 3054 (CH insat), 2932 (CH sat), 1576 (CH=CH arom) 1420 (C=N), 1228 (C-O-C). EL espectro de RMP (No 20) presentó señales en 2.72 (s, 3H, H en S-CH₃), 3.37 (s, 3H, H en N-CH₃), 7-7.78 (m; 9H, 7H en naftaleno, 2H en anillo aromático).El espectro de CG-EM presentó un M^+ de 354.2 (100% de abundancia) y un $M+2$ de 356.1 (38 % de abundancia) debido a la contribución isotópica de cloro y azufre.

7.16. 5-Cloro-1-metil-2-metiltio-6-(1-naftoxi)bencimidazol 14.

El filtrado acétonico obtenido después de haber separado a 13 de la mezcla de reacción, se concentró a 20 ml y enfrió a 5 °C, precipitando un sólido, el cual se separó por filtración al vacío y dejó secar al aire. Se obtuvieron 5.0 g de un sólido crema el cual presentó dos manchas, la principal con un R_f de 0.36 (sistema I) que correspondió al compuesto previamente sintetizado¹¹ y una contaminación con el isómero 13. Cuando esta mezcla se trató con benceno-éter de petróleo y posterior filtración en frío, las aguas madres fueron ricas en el compuesto 14, se concentraron a sequedad, y posteriormente se recrystalizaron de etanol-metanol (60:40) con 5 gotas de benceno. Así se obtuvo un sólido cristalino que en CCF presentó un R_f de 0.36 concordante con el reportado anteriormente¹¹ y un Pf de 123-124 °C.

El espectro de IR (No 22) dió bandas en 3050 (CH insat), 2906(CH sat), 1624-1596 (CH=CH arom), 1258 (C-O-C). El espectro de RMP (No 23) presentó señales en 2.75 (s, 3H, H en S-CH₃), 3.48 (s, 3H, H en N-CH₃), 6.6-8.39 (m, 7H, H en naftaleno), 6.9 (s, 1H, H en C7 anillo arom.), 7.78 (s, 1H, H en C4 anillo arom.). El espectro de CG-EM (No 24) presentó un M⁺ de 354.20 (100 % de abundancia); y un M⁺2 de 356.20 (46% de abundancia).

7.17. 6-Cloro-1-metil-2-metiltio-5-(2-naftoxi)bencimidazol 15.

En un matraz de 250 ml con 3 bocas, adaptado con termómetro, globo con nitrógeno y septum, se colocaron 10 g (0.0291 mol) de 9 y 100 ml de acetona, enseguida se inyectaron 3.3 g (0.0588 mol, 2 eq) de KOH disueltos en 10 ml de agua. La mezcla de reacción se enfrió hasta -5 °C con baño de hielo-sal-metanol, y trató con 3.9 ml (8.892 g., 0.0628 mol, 2.15 eq.) de yoduro de metilo.

Después de la adición se dejó que la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente y agitó por 11 h, se verificó por CCF la desaparición de **9** y la aparición de 2 productos. En la mezcla de reacción precipitó un sólido **15** (el de mayor R_f) el cual se separó por filtración al vacío, lavó con acetona y secó al aire, dando 4.4 g de un sólido beige, que en CCF presentó una mancha principal de con R_f de 0.41 (sistema I). El producto se recristalizó de acetato de etilo, obteniéndose un sólido blanco brillante, con un punto de fusión de 192-193 °C.

El espectro de IR (No 25) dió bandas en 3054 (CH insat), 2926 (CH sat), 1626-1596 (CH=CH arom), 1416 (C=N), 1248 (C-O-C). El espectro de RMP (No 26) presentó señales en 2.7 (s, 3H, H en S-CH₃), 3.59 (s, 3H, H en N-CH₃), 6.6-8.35 (m; 9H, 7H en naftaleno, 2H en anillo aromático).

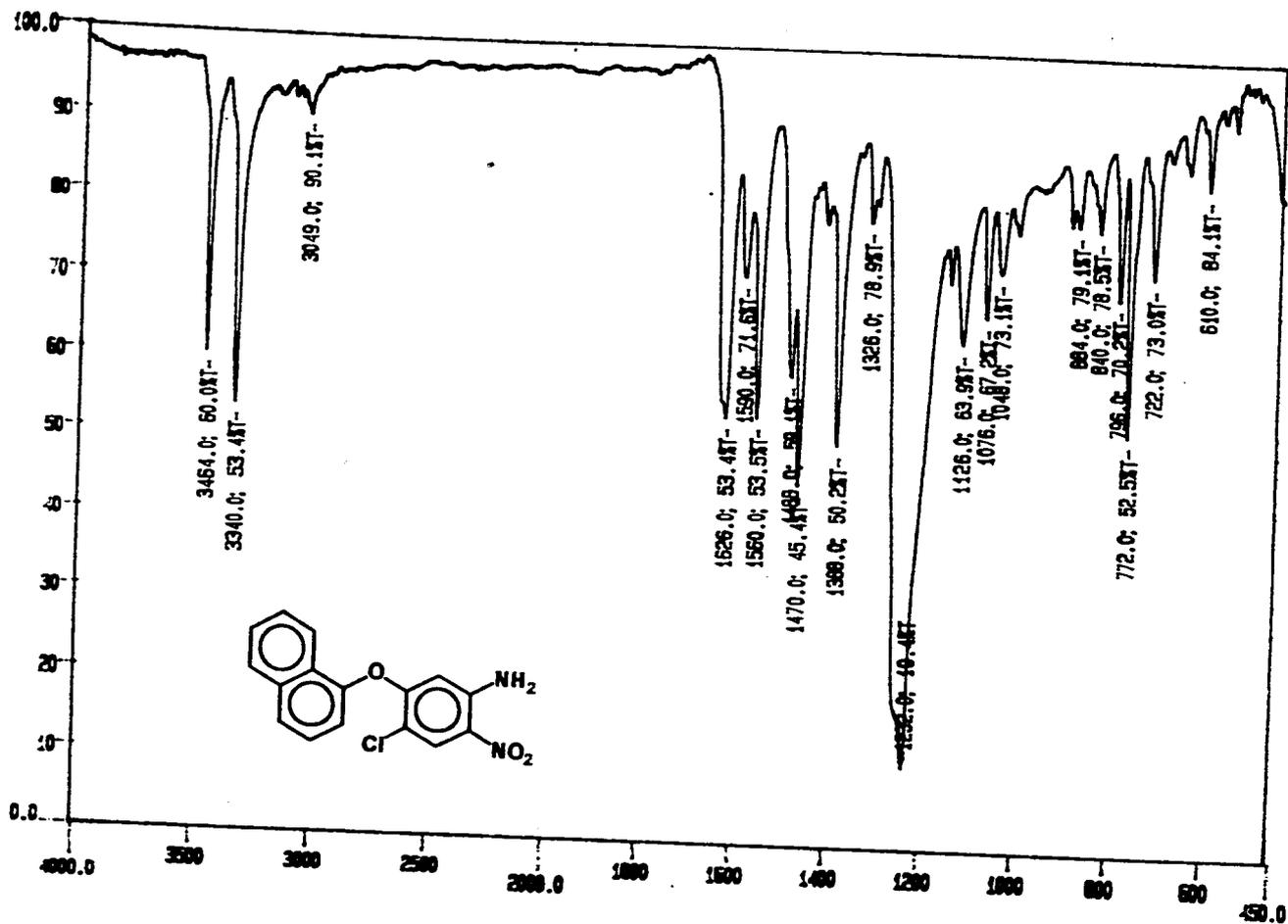
El espectro de CG-EM (No 27) presento un M⁺ de 354.2 (100% de abundancia) y un M+2 de 356. (38 % de abundancia) debido a la contribución isotópica del cloro y azufre.

7.18. 5-cloro-1-metil-2-metil-6-(2-naftoxi)bencimidazol 16.

El filtrado acetónico obtenido después de haber separado **15** de la mezcla de reacción, se concentró a 20 ml y enfrió a 5 °C, pasado un tiempo precipitó un sólido, el cual se separó por filtración al vacío, lavó con acetona helada y dejó secar al aire. Se obtuvieron 5.0 g de un sólido crema que en CCF resultó ser una mezcla de **15** y **16**. Después de tratar esta mezcla con etanol y carbón activado 3 veces, se obtuvo un sólido esponjoso de $R_f=0.36$ (sistema I) que corresponde al compuesto **16** previamente sintetizado.¹¹ Este sólido fundió a 124-125 °C.

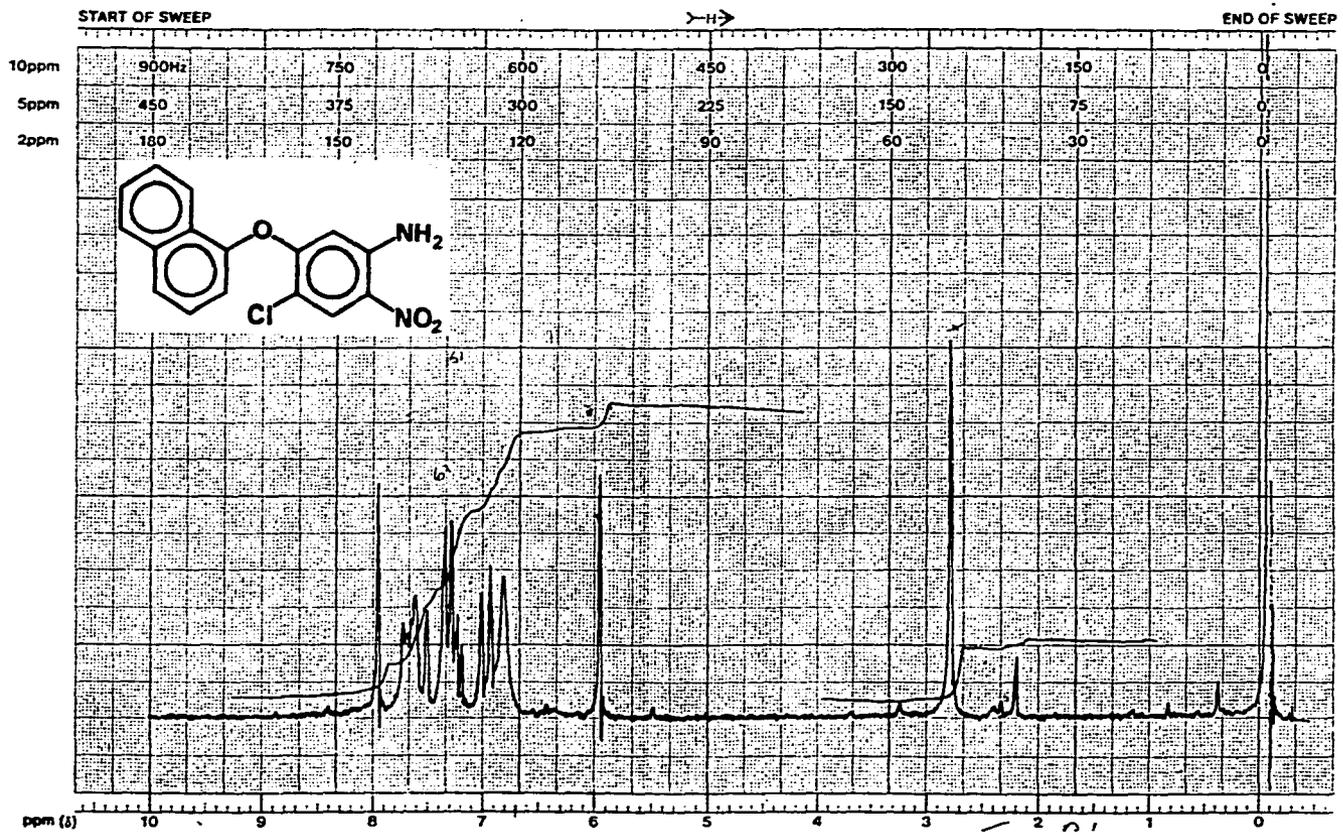
PARTE EXPERIMENTAL

El espectro de IR (No 28) dió bandas en 3050 (CH insat), 2930 (CH sat), 1628-1598 (CH=CH arom), 1256 (C-O-C). El espectro de RMP (No 29) presentó señales en 2.7 (s, 3H, H en S-CH₃), 3.6 (s, 3H, H en N-CH₃), 7.0-7.95 (m, 7H, H en naftaleno), 7.38 (s, 1H, H en C7 anillo arom.), 7.65 (s, 1H, H en C4 anillo arom.). El espectro de CG-EM (No 30) presentó un M⁺ de 354.2 (100 % de abundancia) y un M+2 de 356.8 (36.9 % de abundancia).



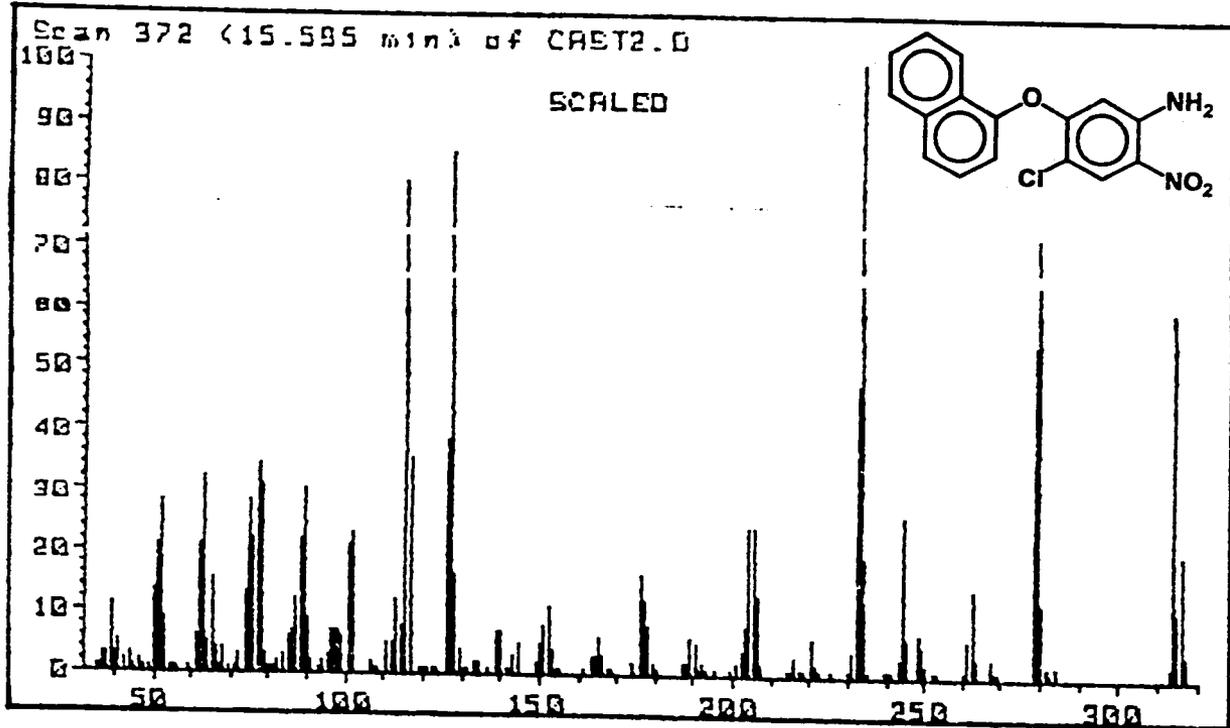
Espectro No. 1

39



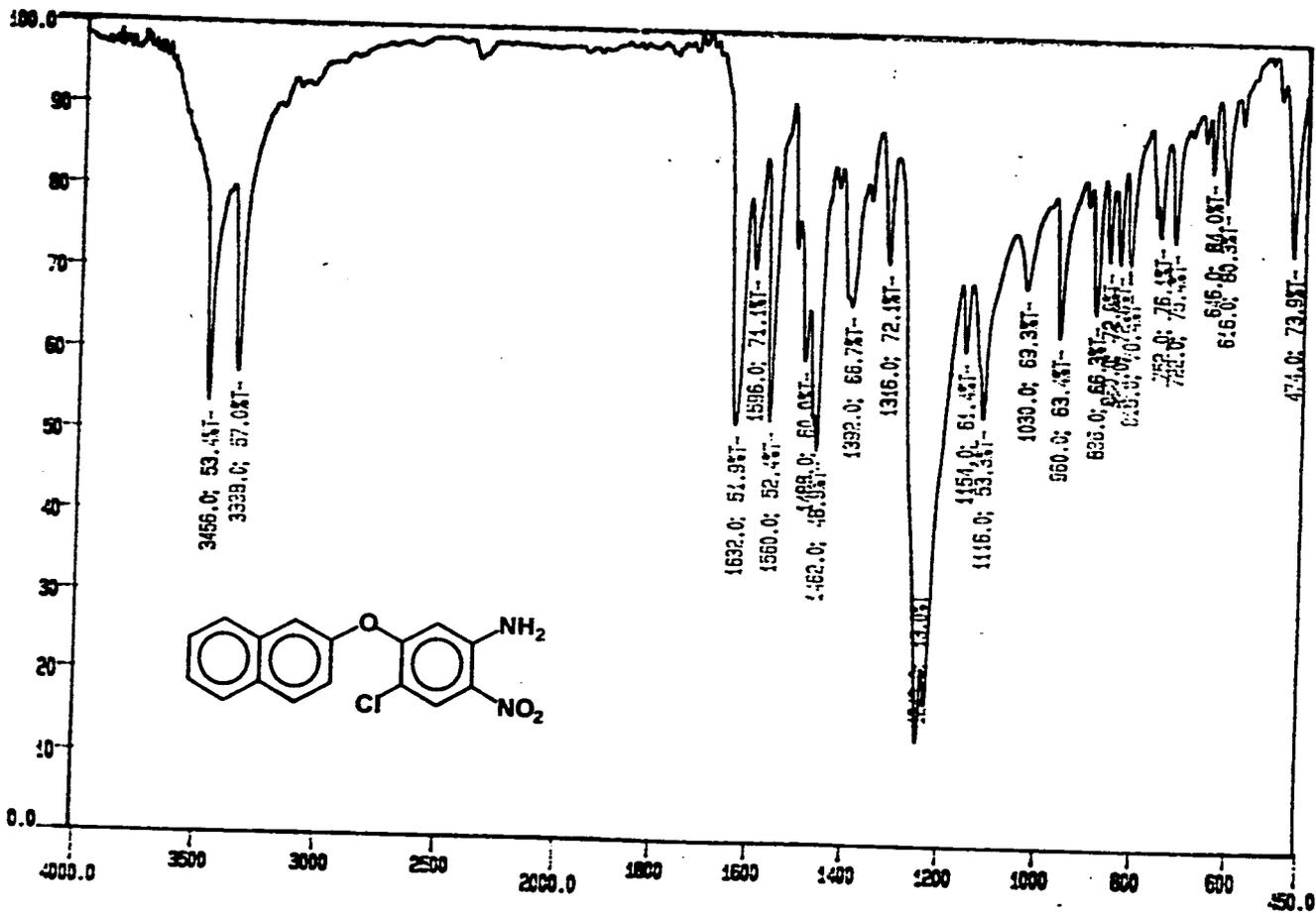
ESPECTROS

Espectro No. 2



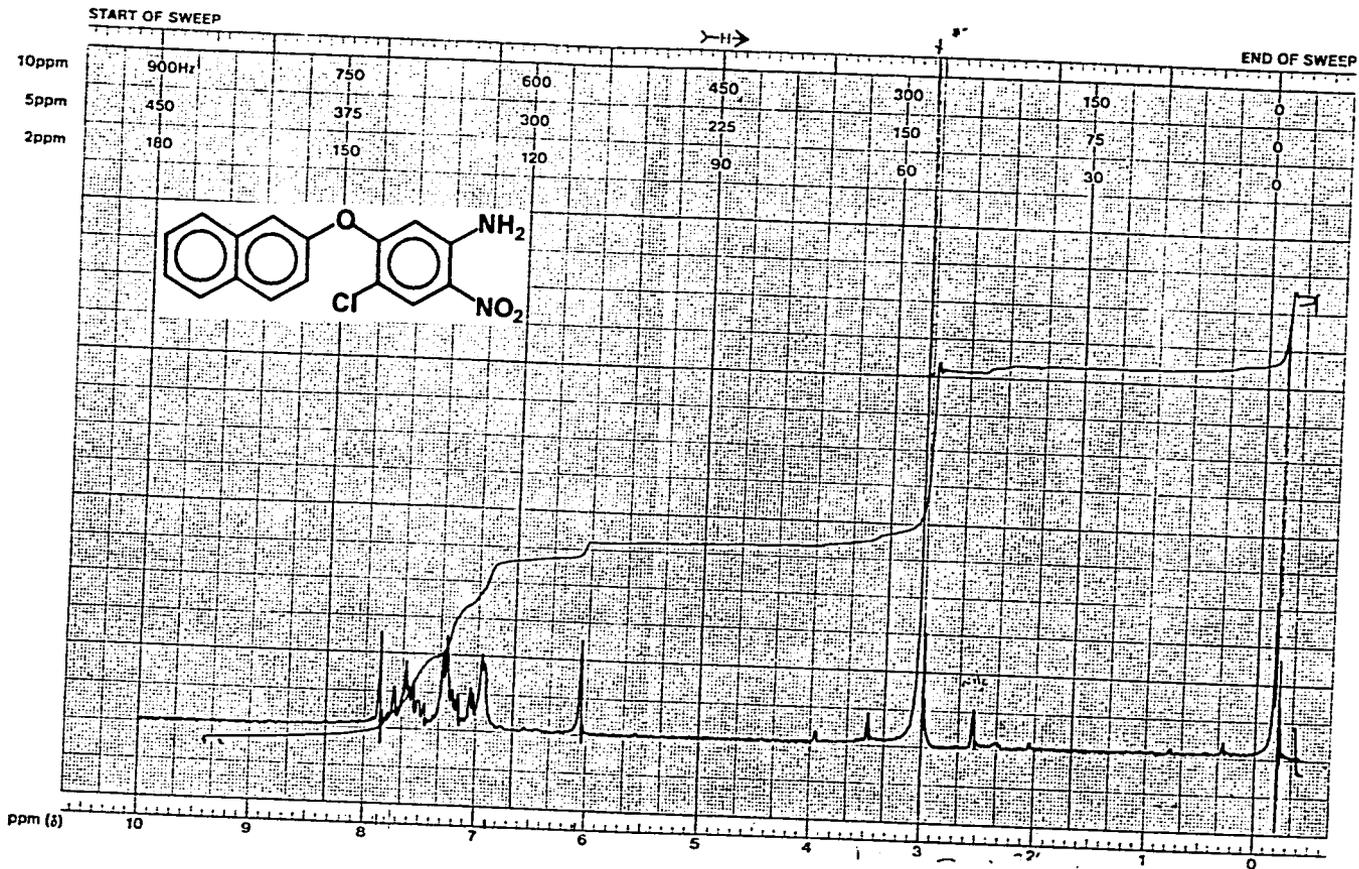
ESPECTROS

Espectro No. 3

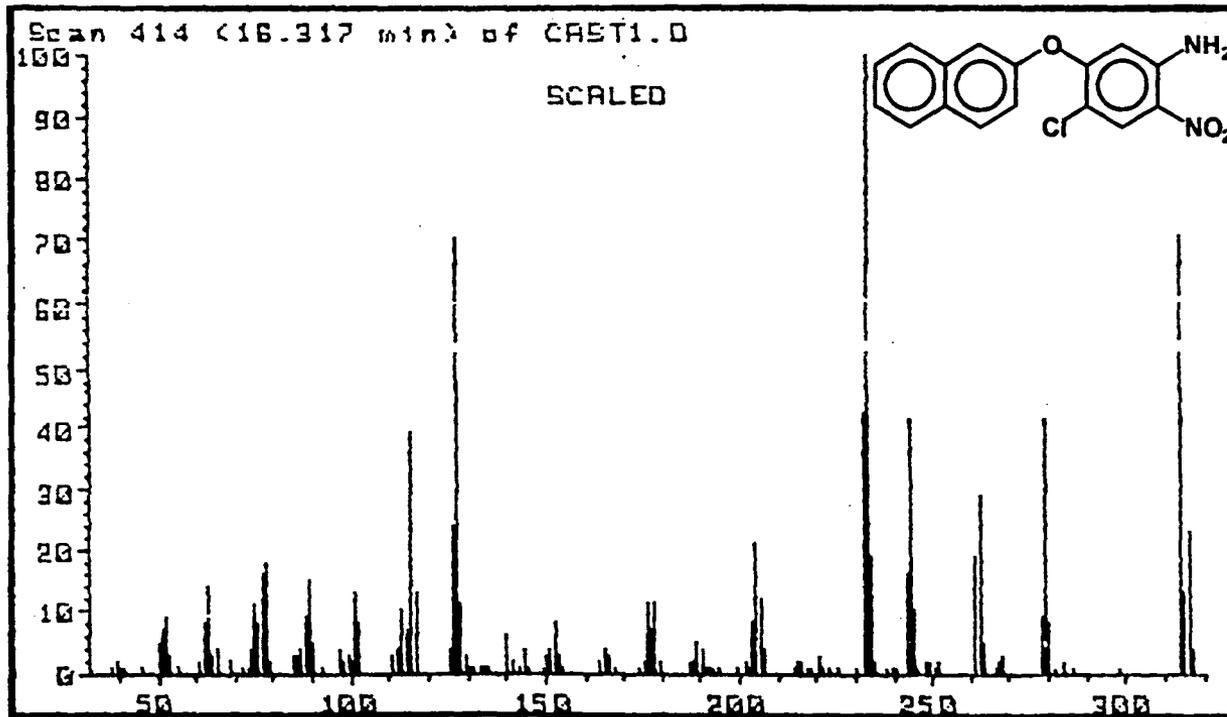


ESPECTROS

Espectro No. 4

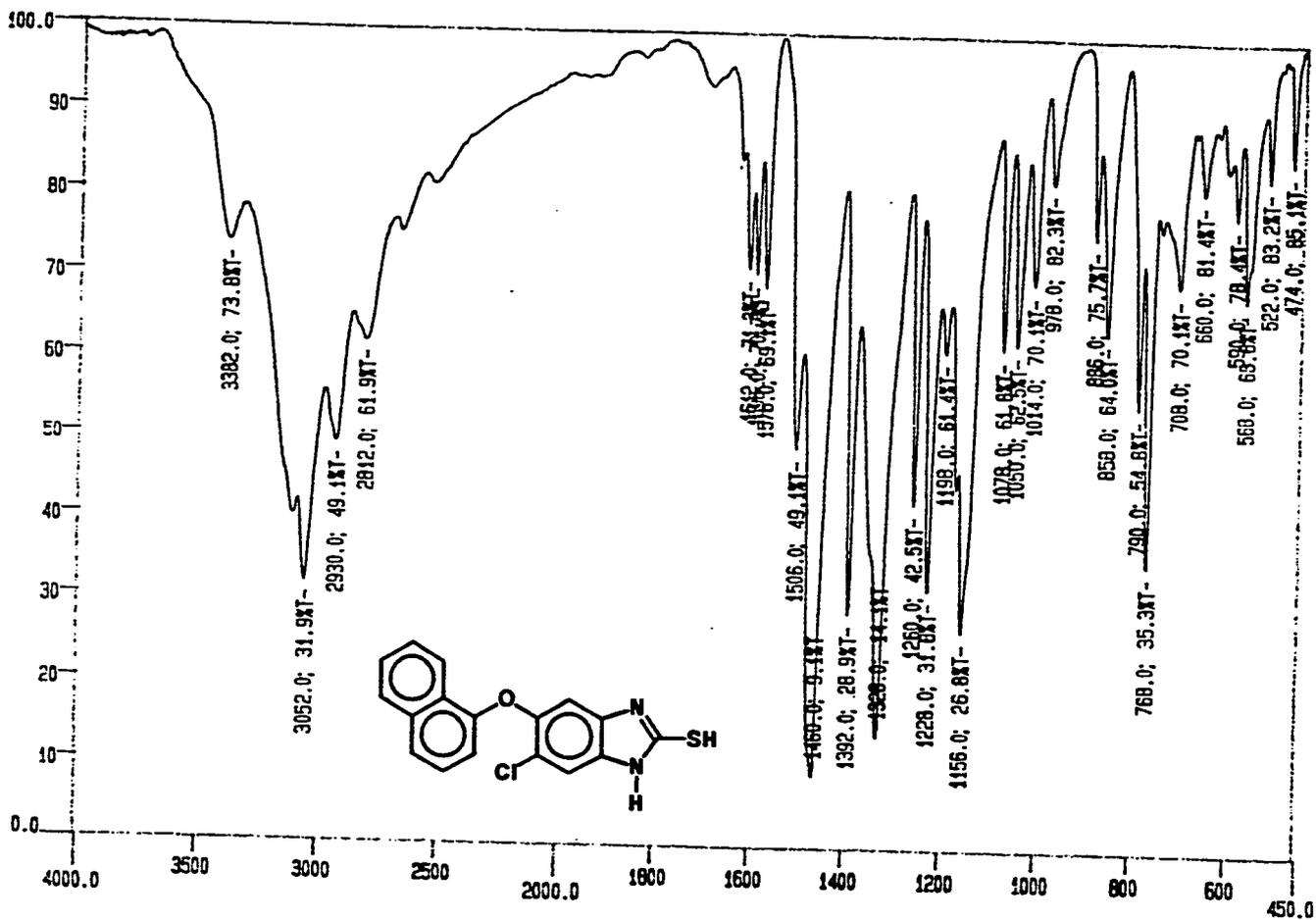


Espectro No. 5



ESPECTROS

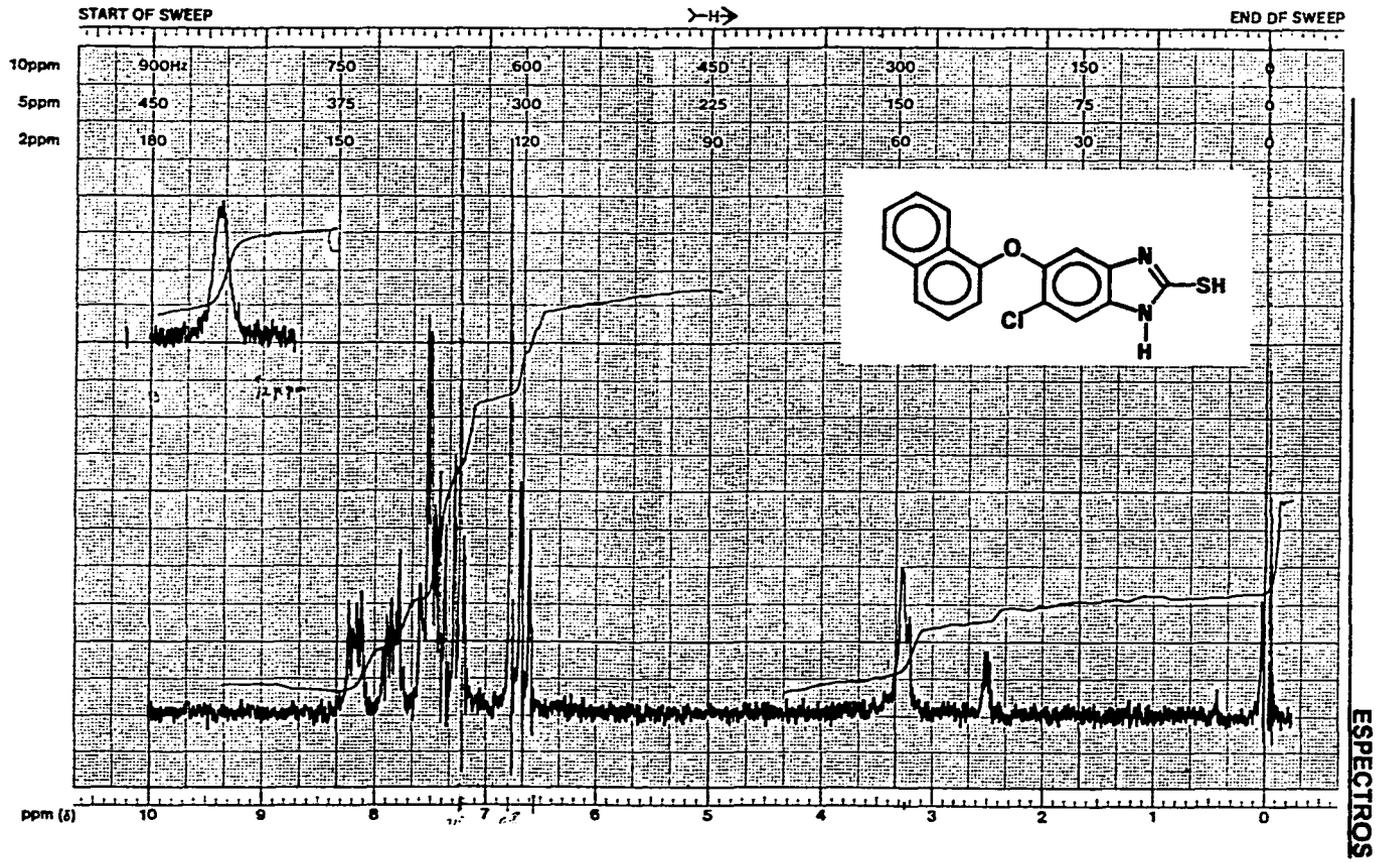
Espectro No. 6



Espectro No. 7

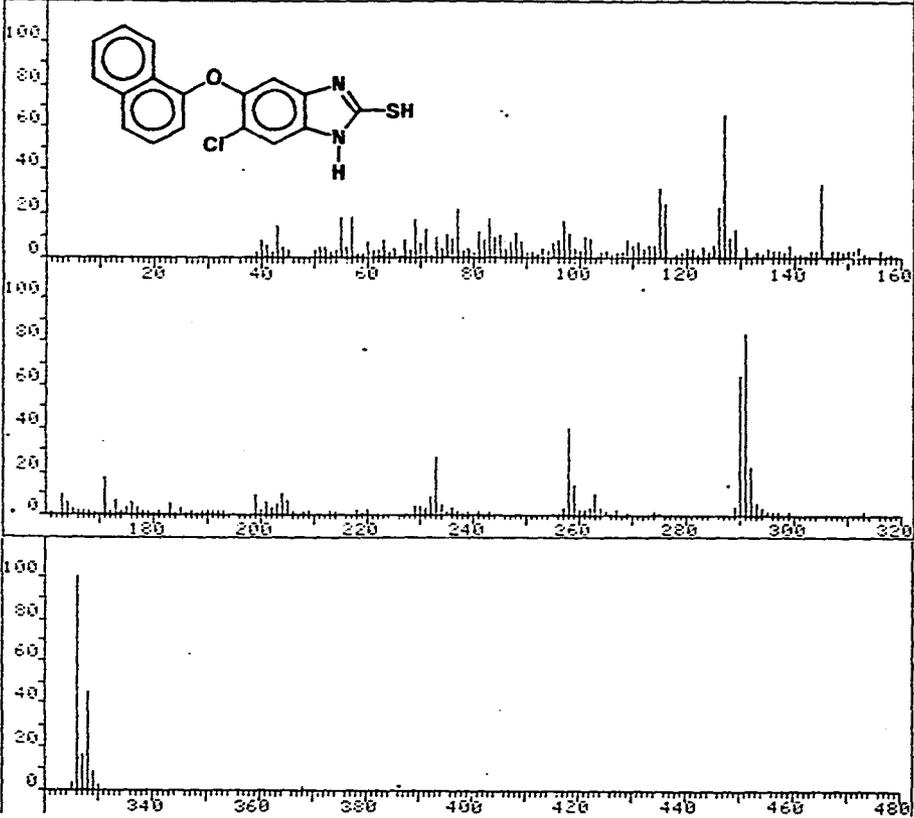
ESPECTROS

45



Espectro No. 8

| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|----------------|-----------------|
| FRN 9614 | SPECTRUM 112 | | RETENTION TIME | 7.6 |
| LARGST 4: | 326.1, 100.0 | 391.1, 83.2 | 127.1, 65.5 | 290.2, 64.1 |
| LAST 4: | 328.2, 44.8 | 329.1, 8.7 | 330.1, 2.7 | 368.5, 1.3 |
| | | | | PAGE 1 Y = 1.00 |



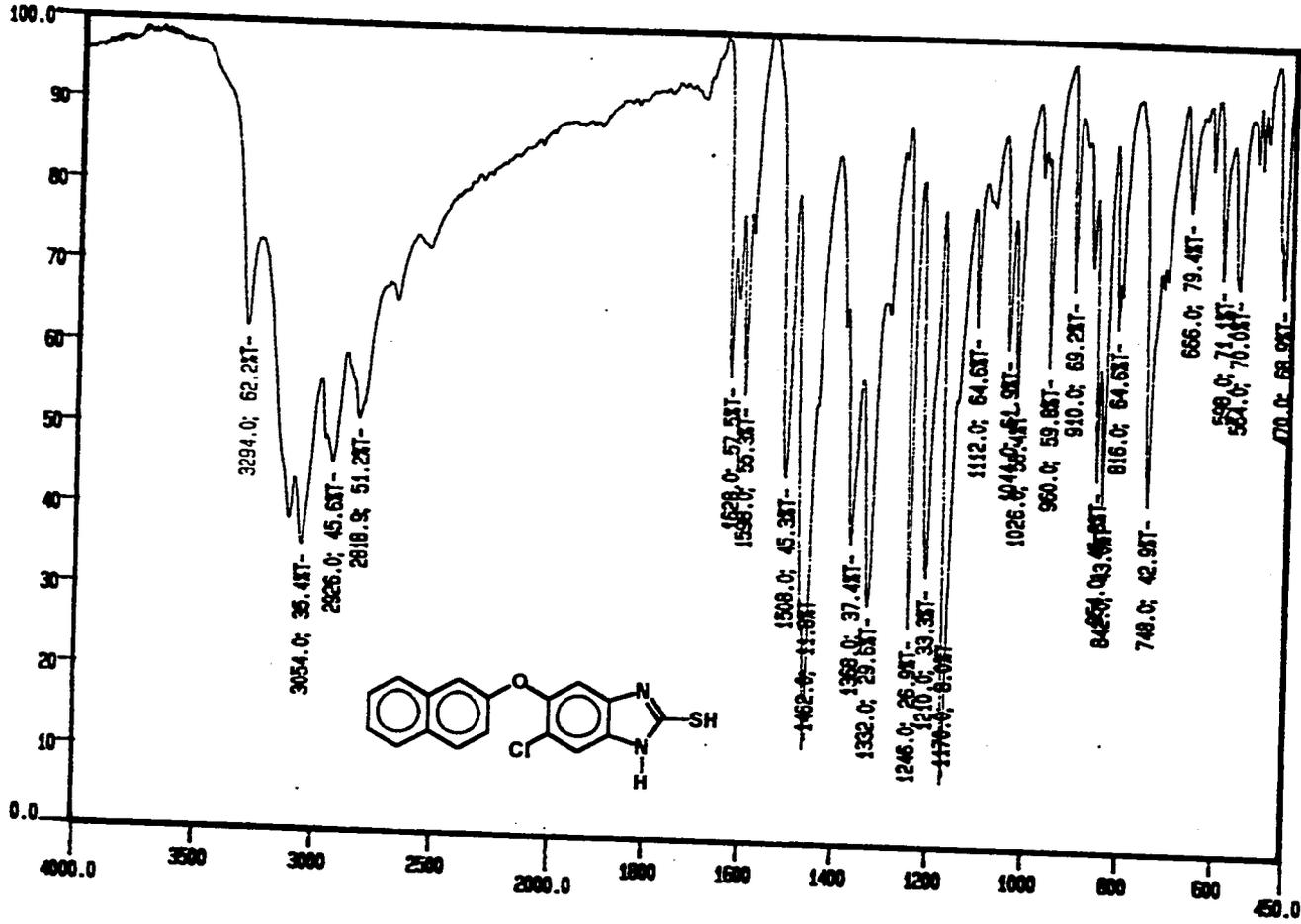
46

Espectro No. 9

ESPECTROS

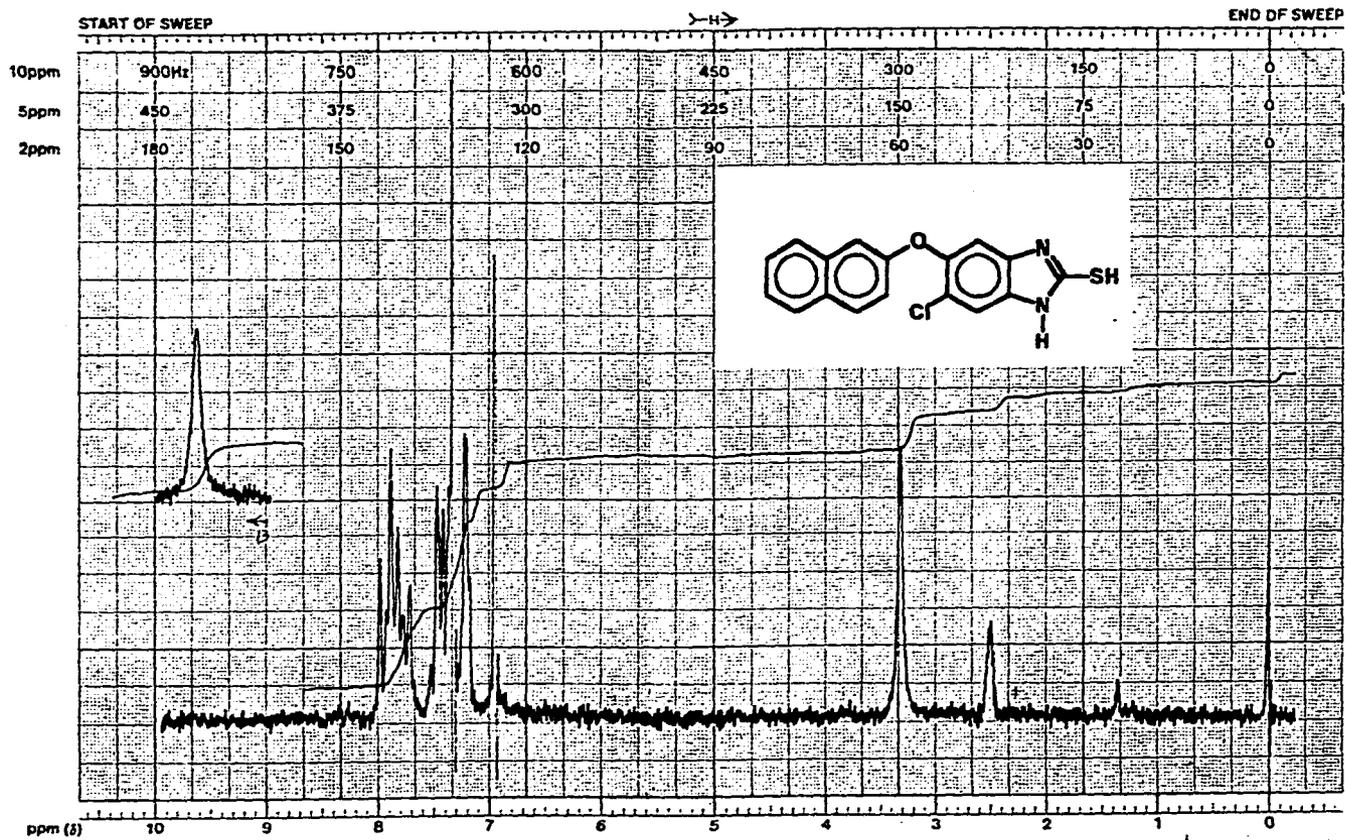
FALLA DE ORIGEN

47



Espectro No. 10

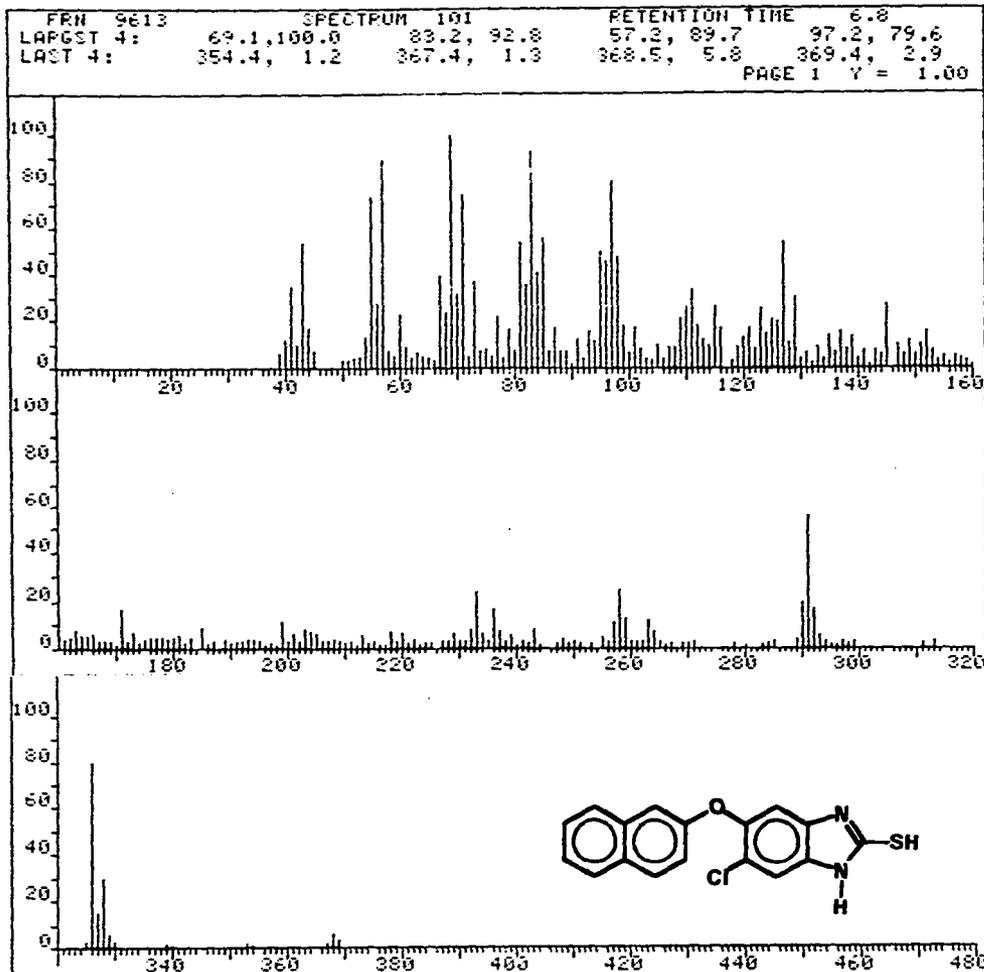
ESPECTROS



48

ESPECTROS

Espectro No. 11



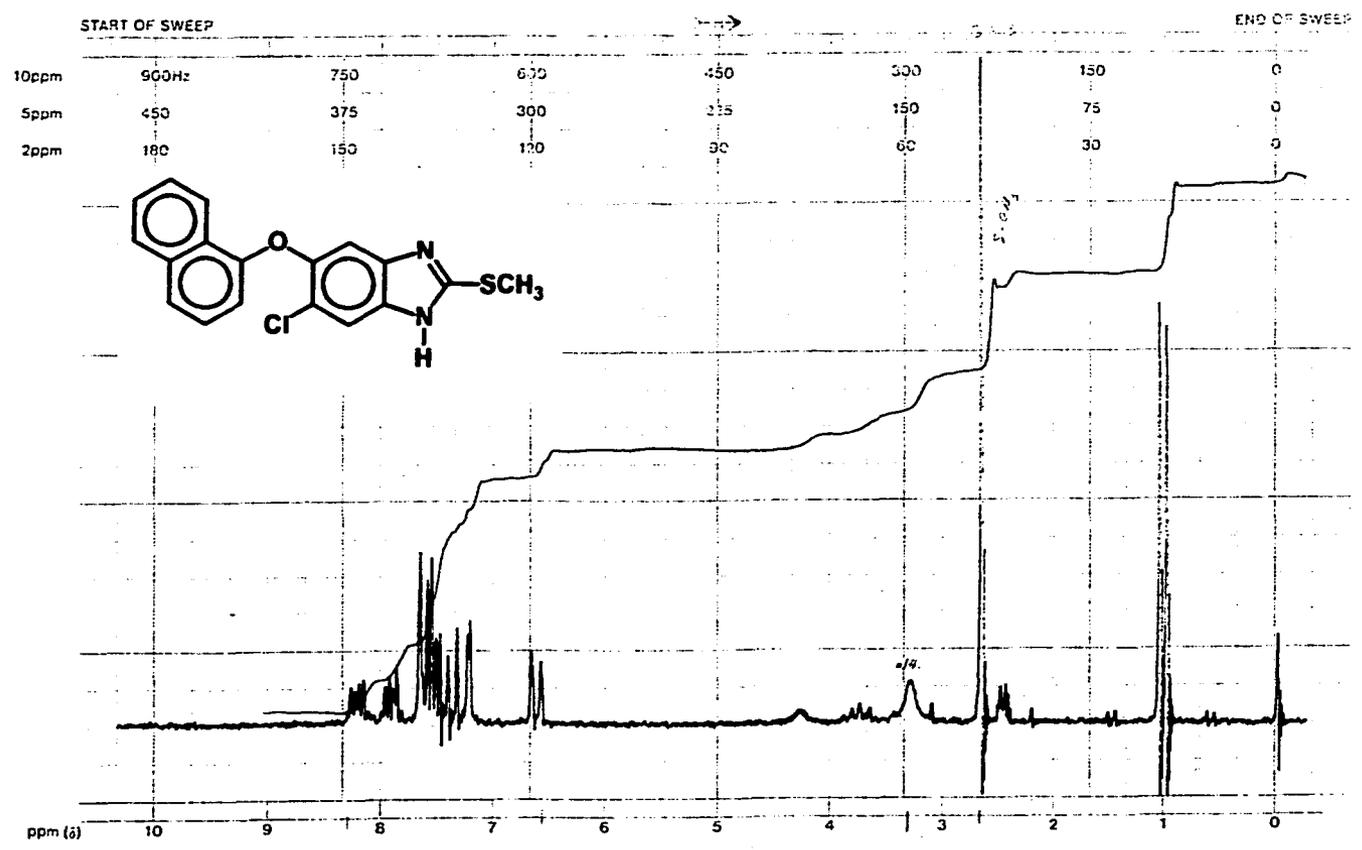
49

FALLA DE ORIGEN

Espectro No. 12

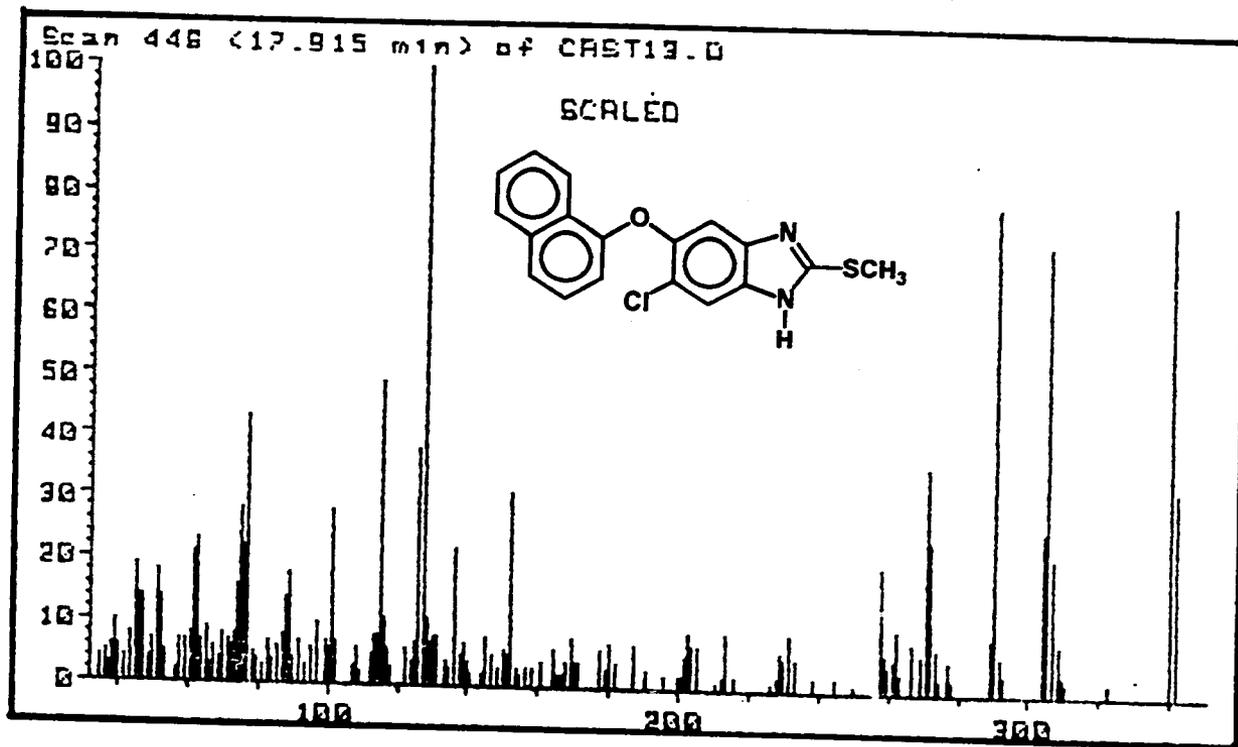
ESPECTROS

FALLA DE ORIGEN
51



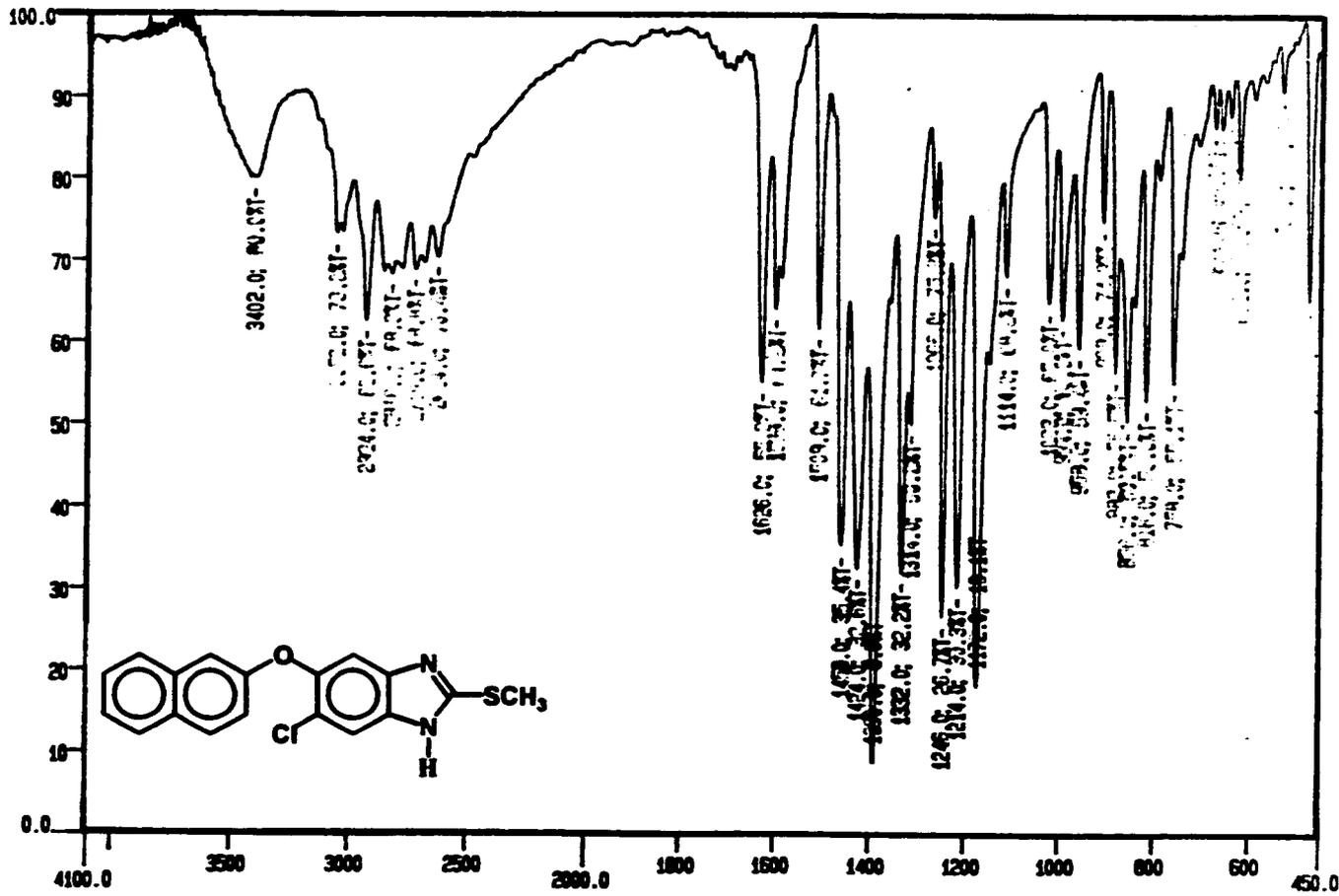
Espectro No. 14

52
FALLA DE ORIGEN



Espectro No. 15

ESPECTROS

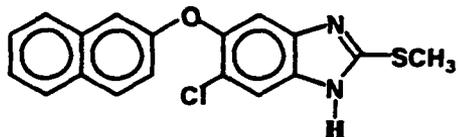


Espectro No. 16

ESPECTROS

START OF SWEEP → END OF SWEEP

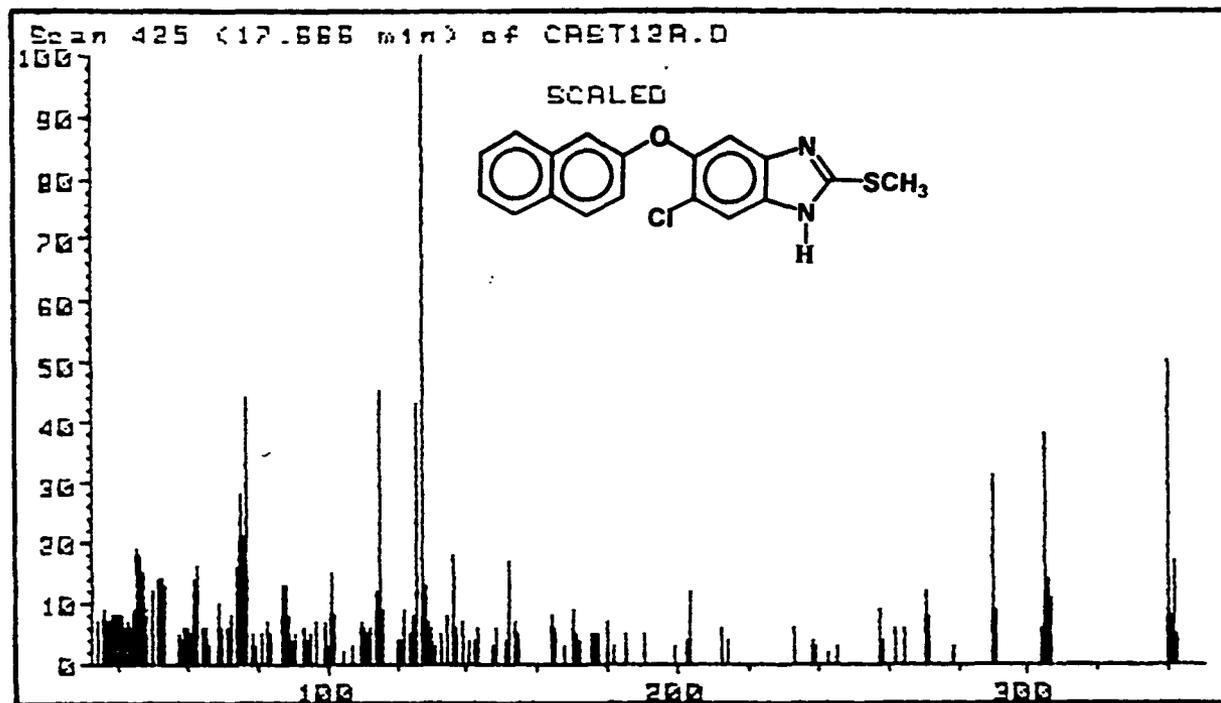
| | | | | | | | |
|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| 10ppm | 900Hz | 750 | 600 | 450 | 300 | 150 | 0 |
| 5ppm | 450 | 375 | 300 | 225 | 150 | 75 | 0 |
| 2ppm | 180 | 150 | 120 | 90 | 50 | 30 | 0 |



ESPECTROS

Espectro No. 17

54
FALLA DE ORIGEN

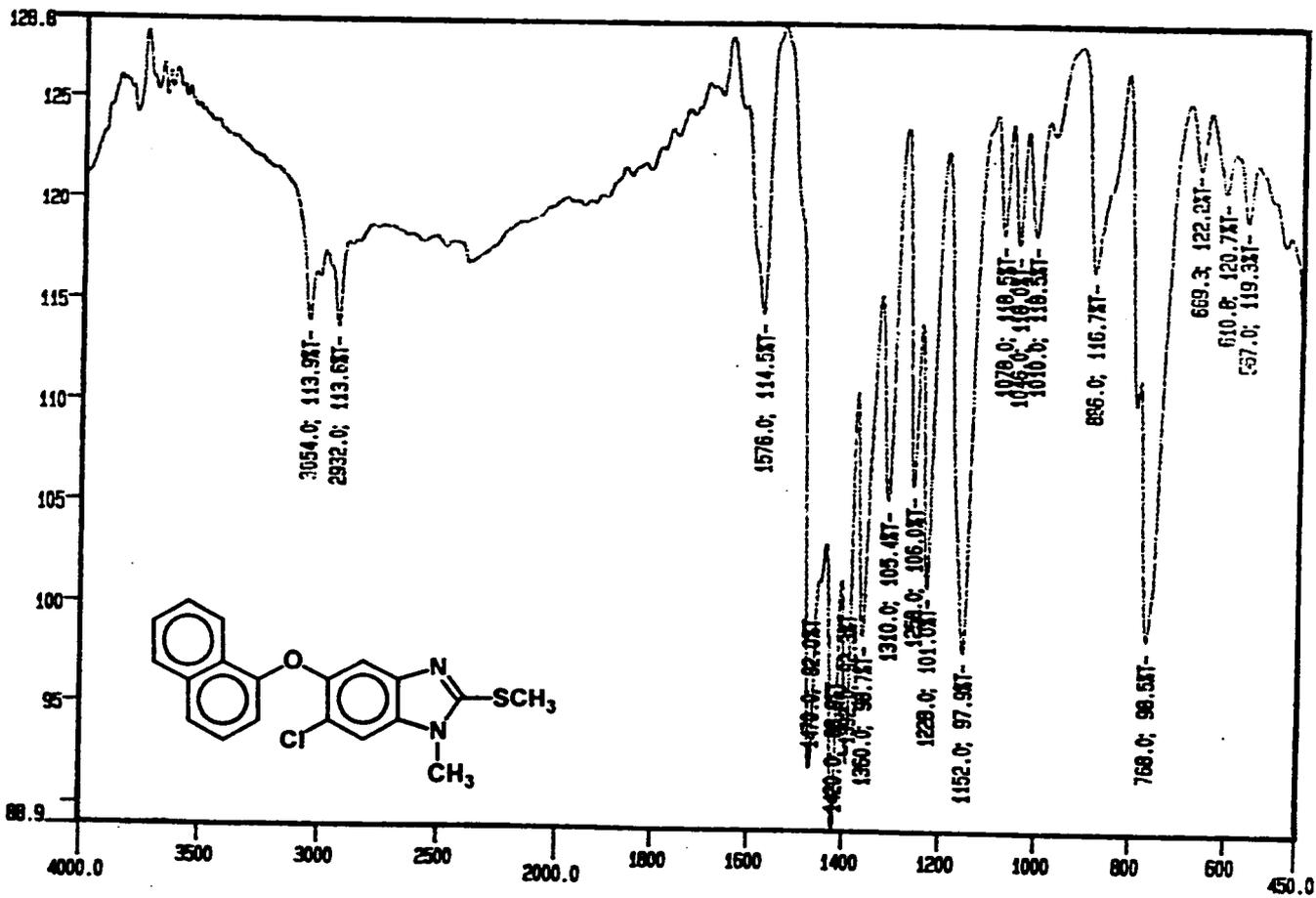


ESPECTROS

Espectro No. 18

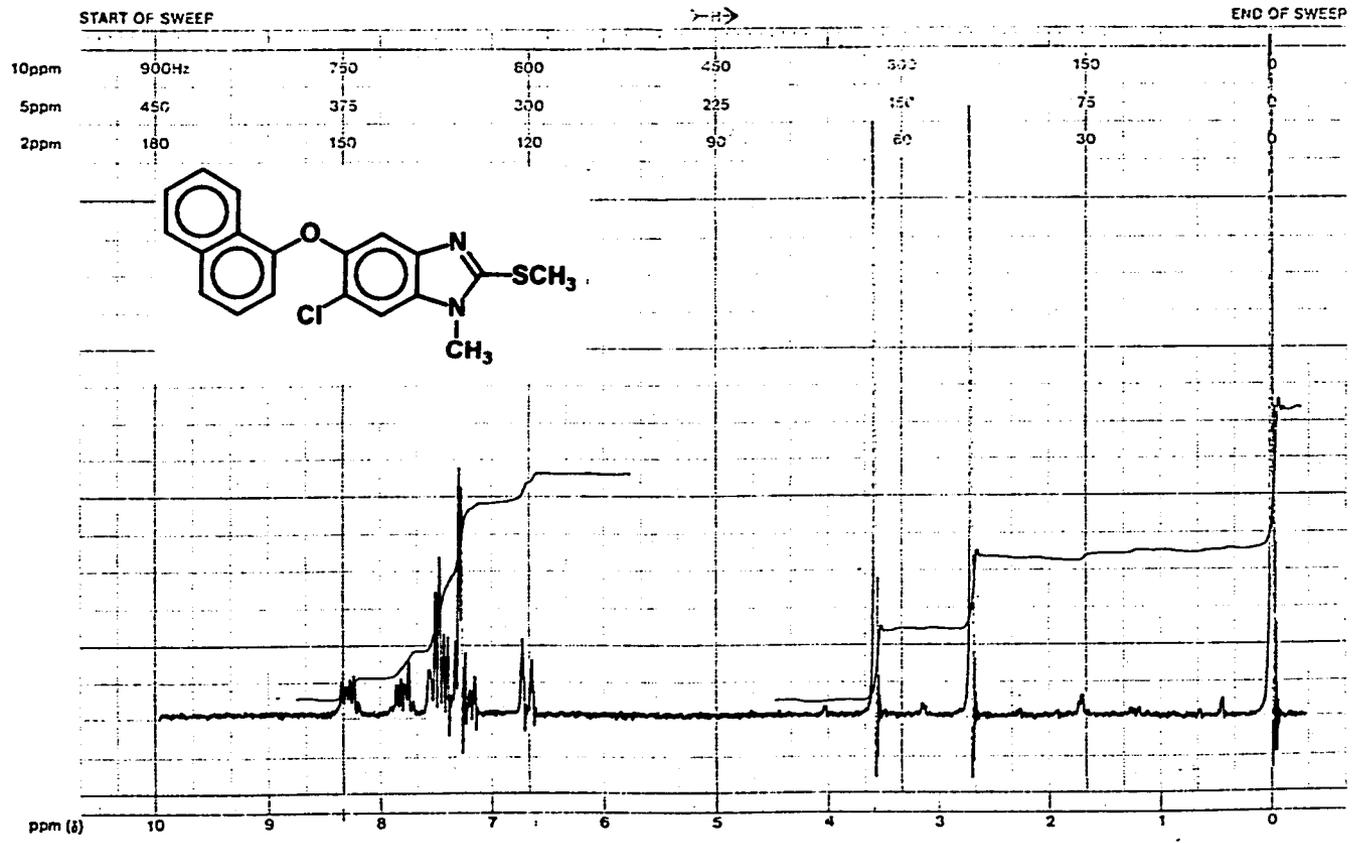
FALLA DE ORIGEN

56



Espectro No. 19

ESPECTROS



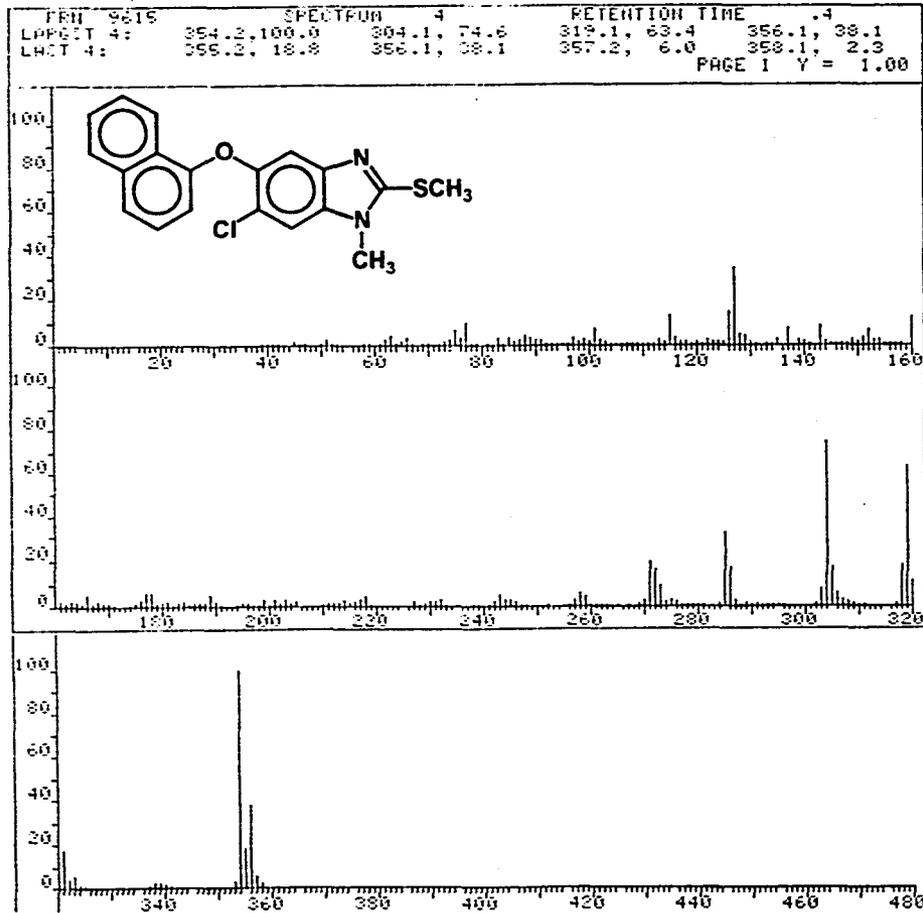
57
FALLA DE ORIGEN

Espectro No. 20

ESPECTROS

FALLA DE ORIGEN

58

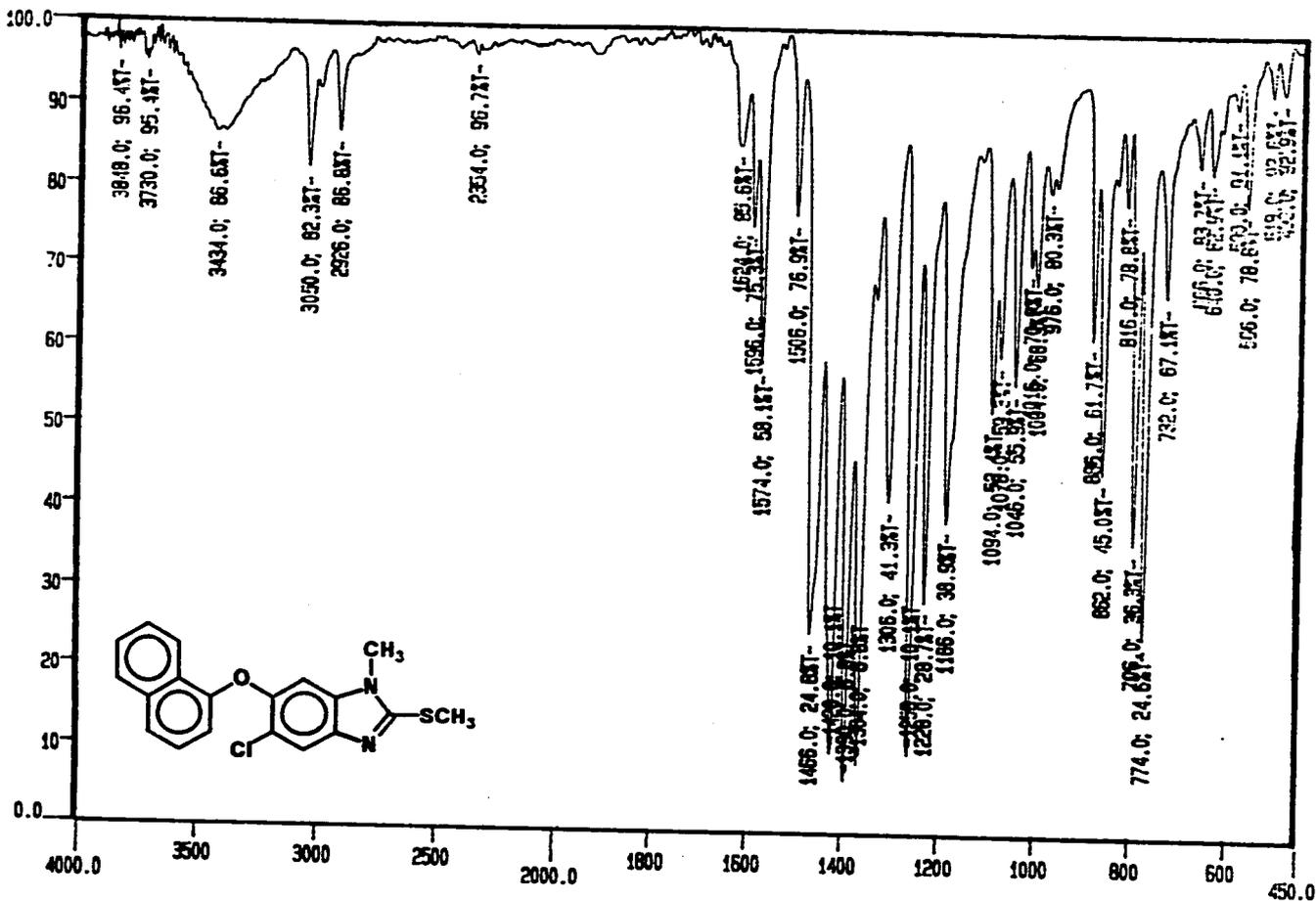


Espectro No. 21.

ESPECTROS

FALLA DE ORIGEN

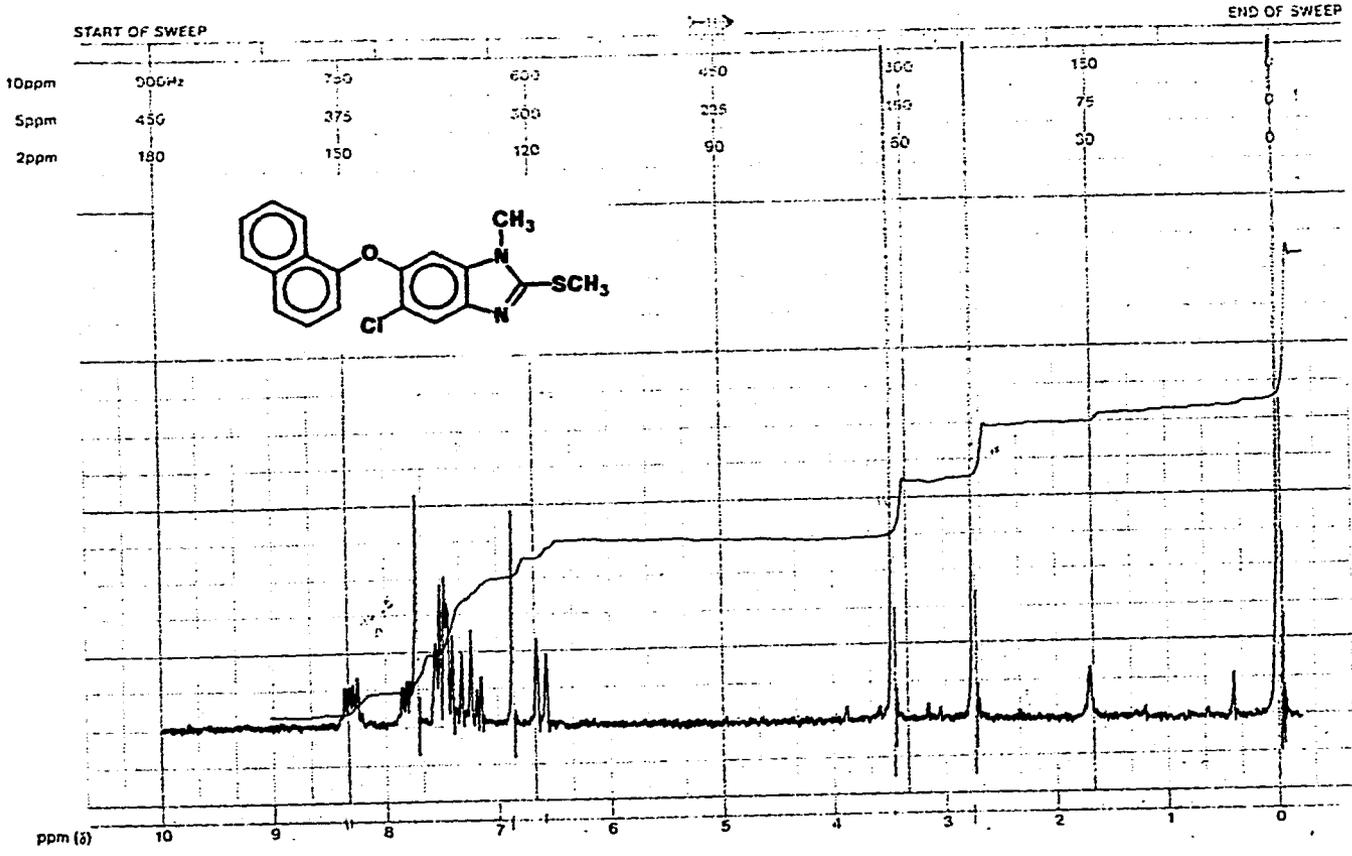
69



Espectro No. 22

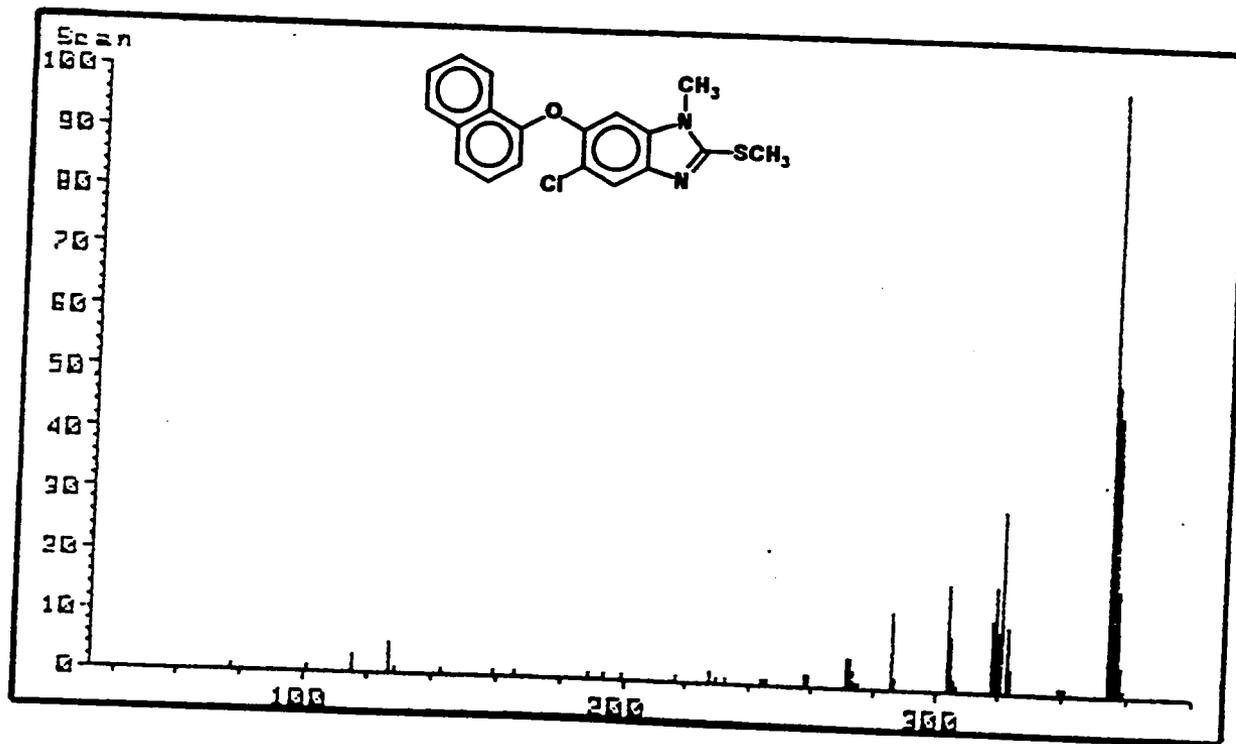
ESPECTROS

60
FALLA DE ORIGEN



Espectro No. 23

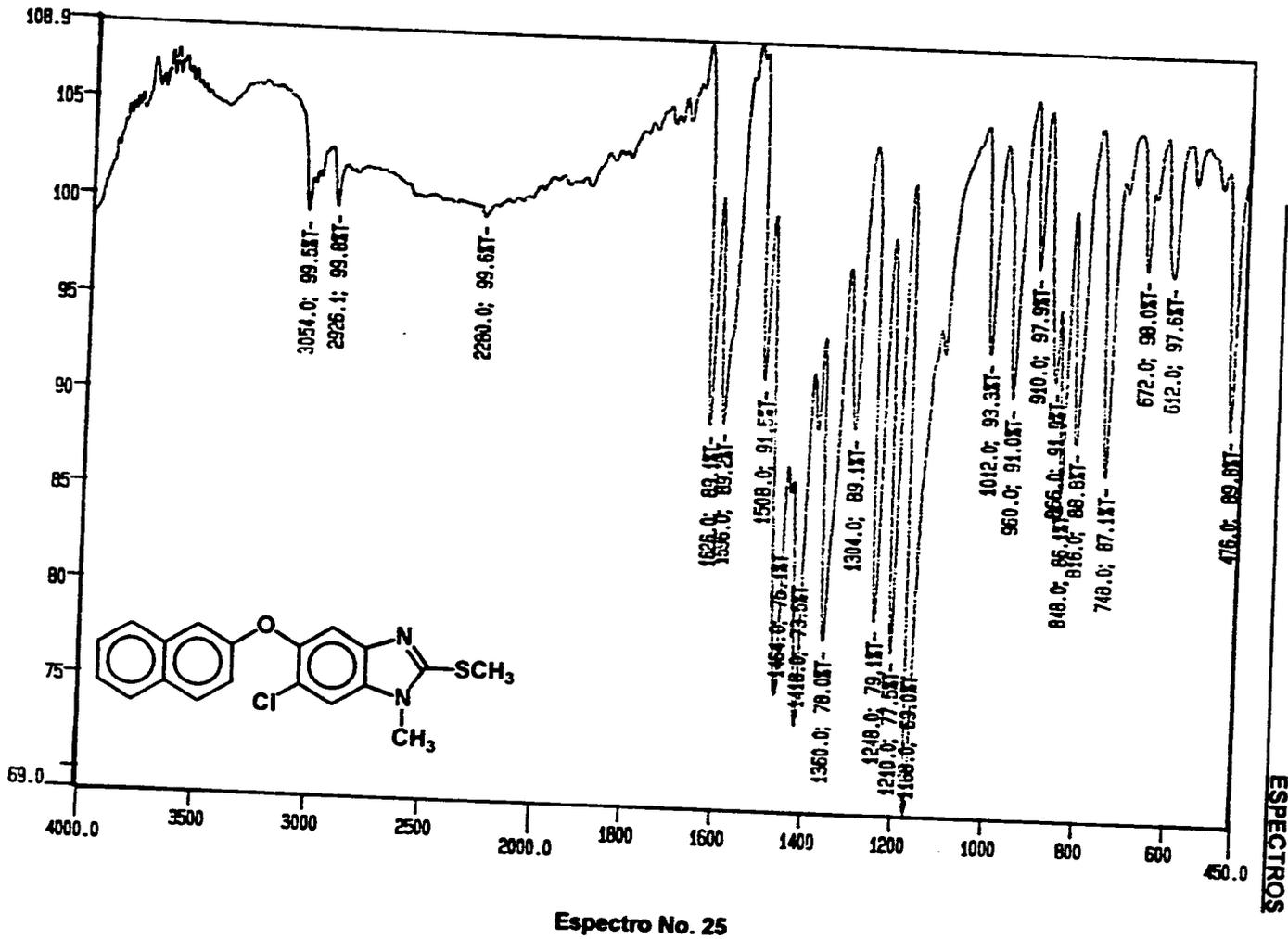
ESPECTROS



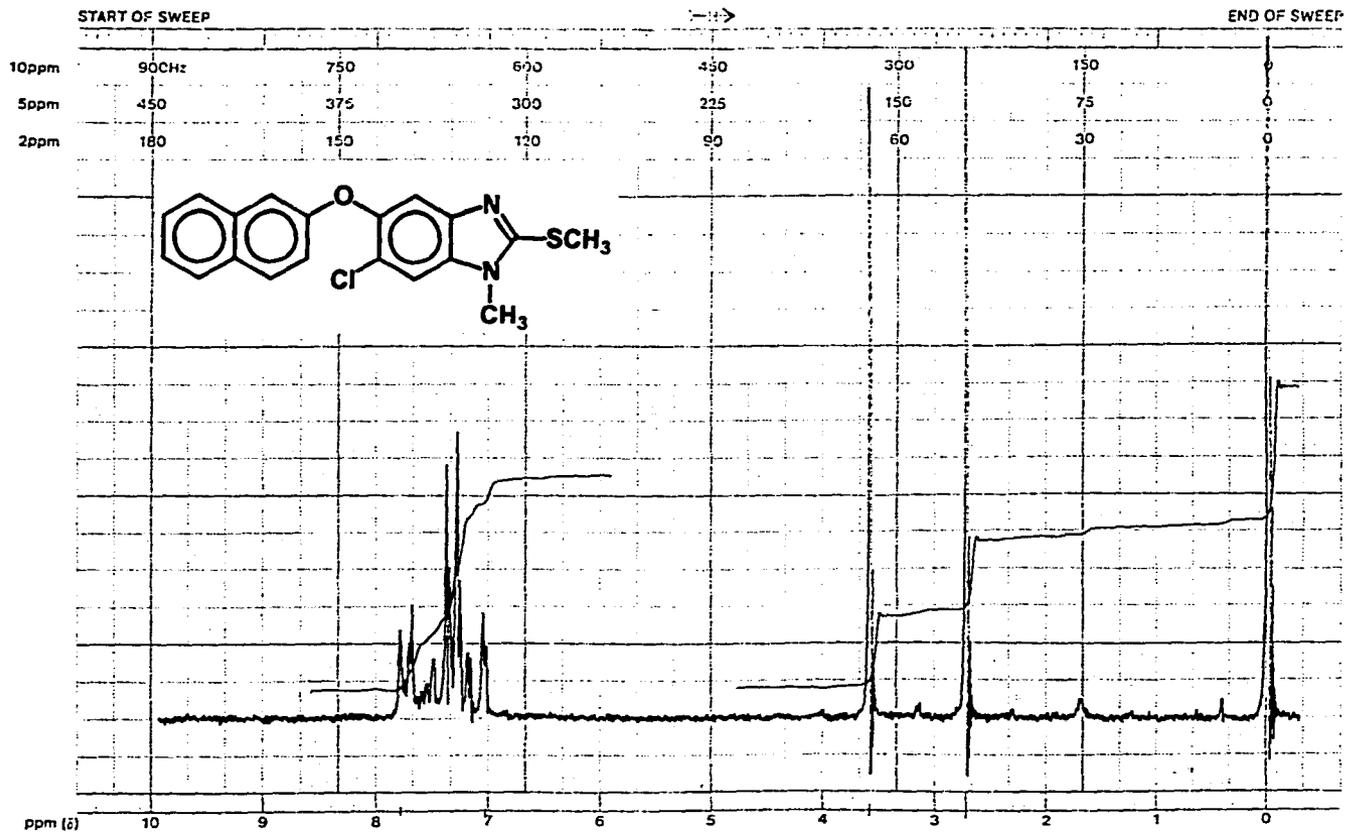
Espectro No. 24

FALLA DE ORIGEN

62



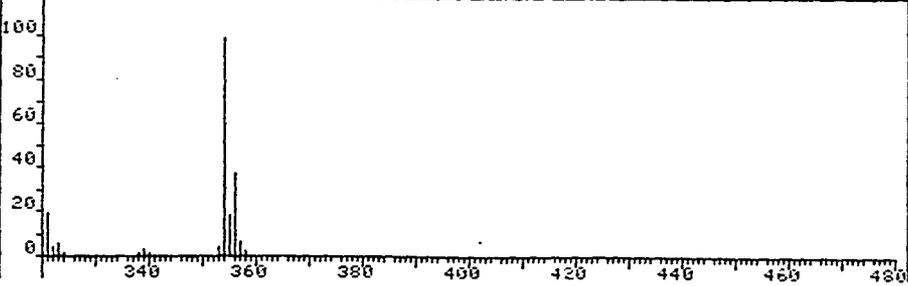
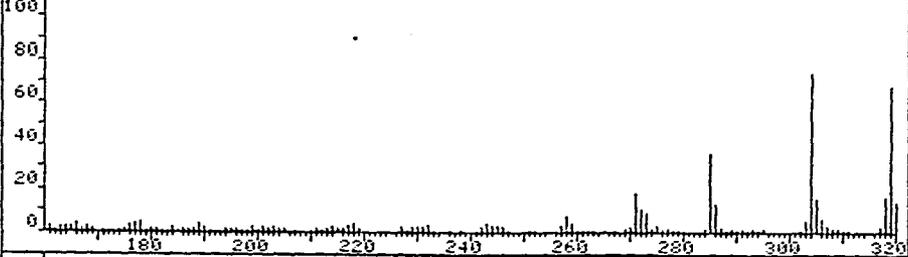
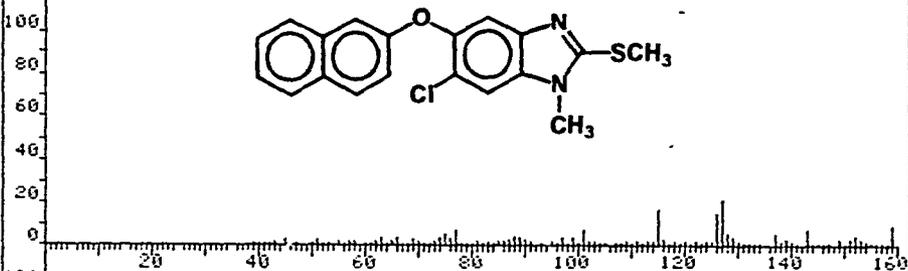
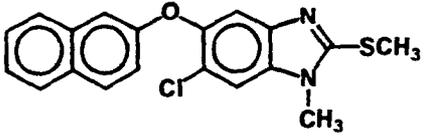
63
FALLA DE ORIGEN



ESPECTROS

Espectro No. 26

| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| FRN 9616 | SPECTRUM 95 | | RETENTION TIME 6.5 | |
| LARGST 4: | 354.2, 100.0 | 304.1, 73.1 | 319.1, 67.0 | 356.1, 38.1 |
| LAST 4: | 355.2, 19.0 | 356.1, 38.1 | 357.1, 6.5 | 358.1, 2.3 |
| | | | PAGE 1 Y = 1.00 | |



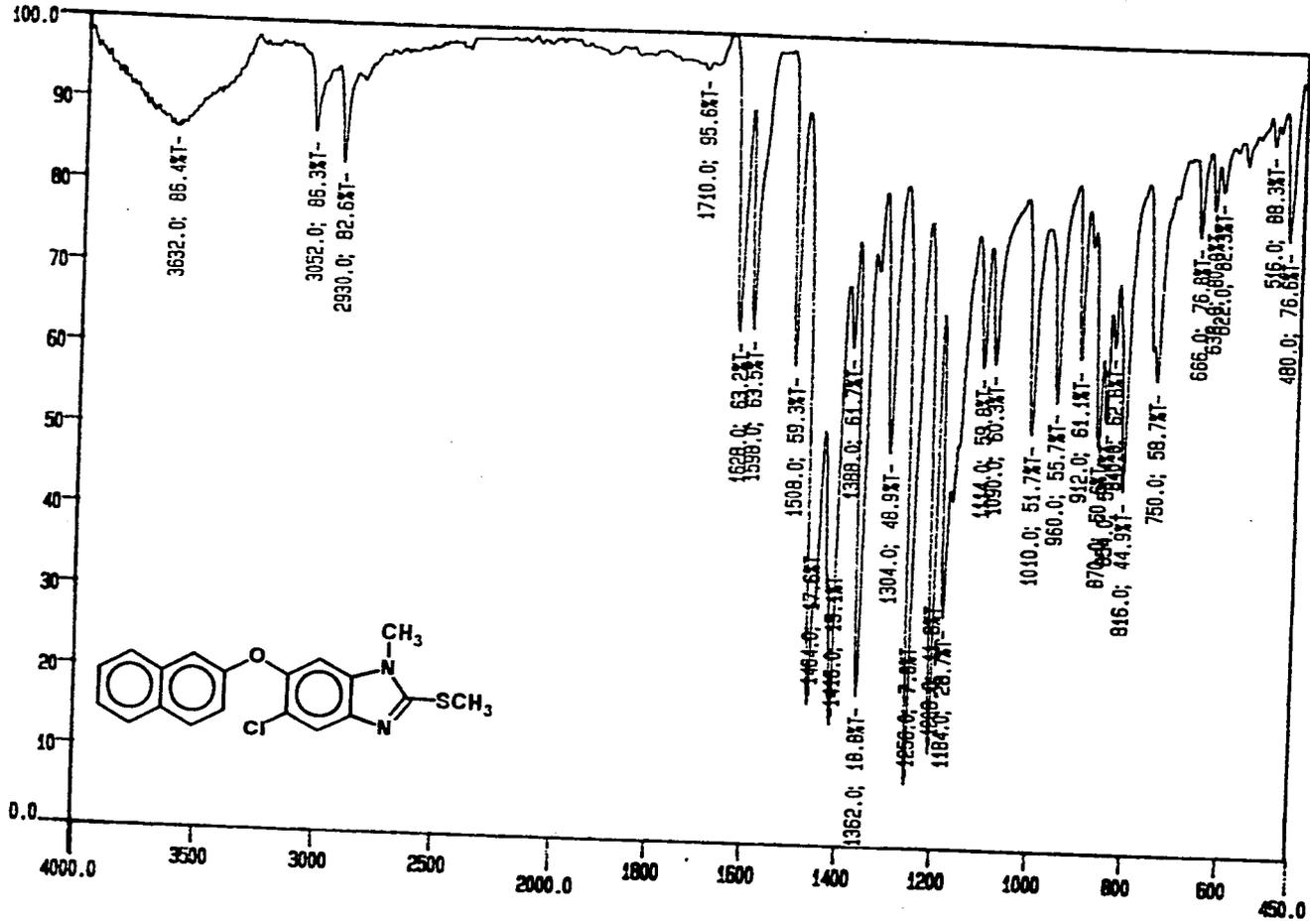
Espectro No. 27

64 FALLA DE ORIGEN

ESPECTROS

FALLA DE ORIGEN

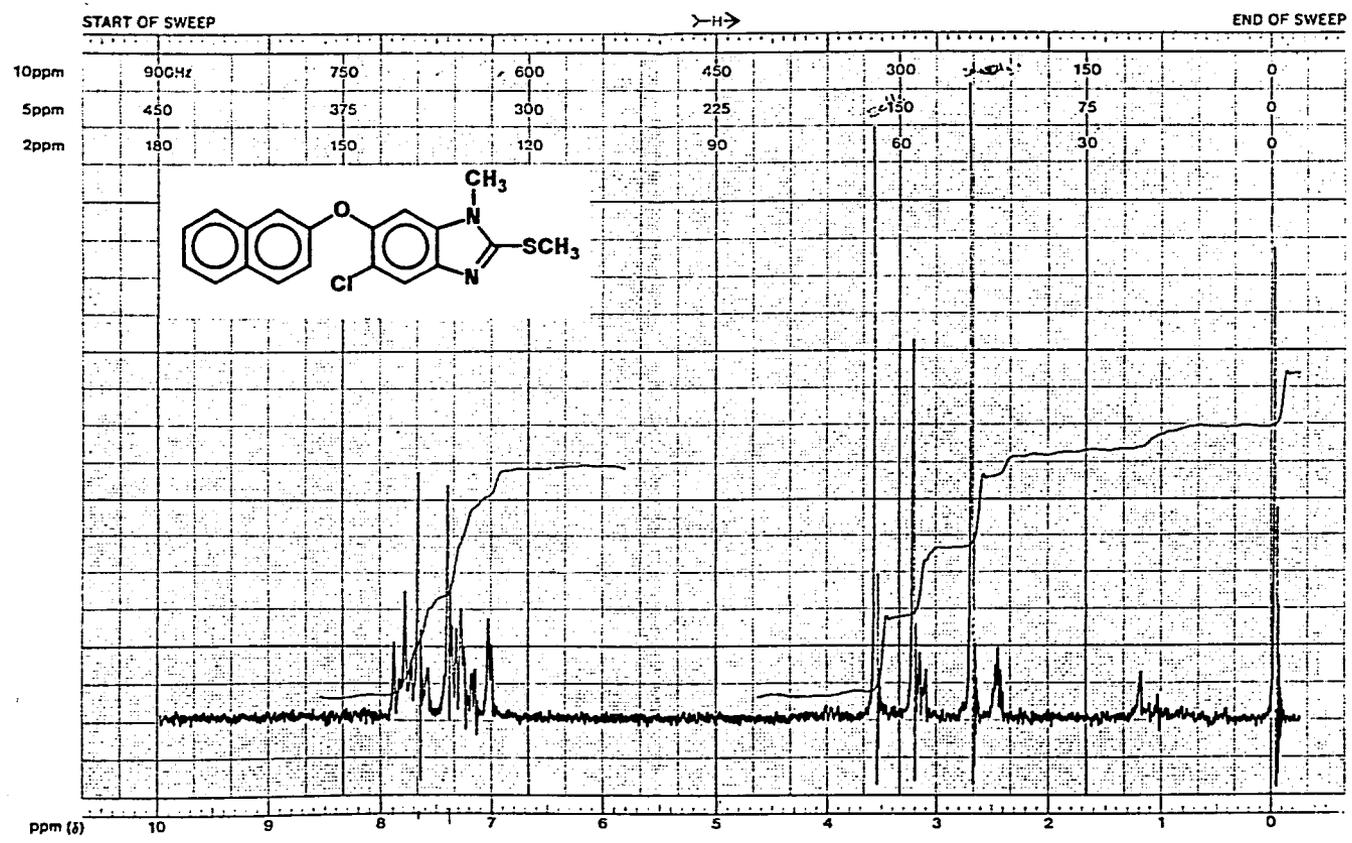
69



Espectro No. 28.

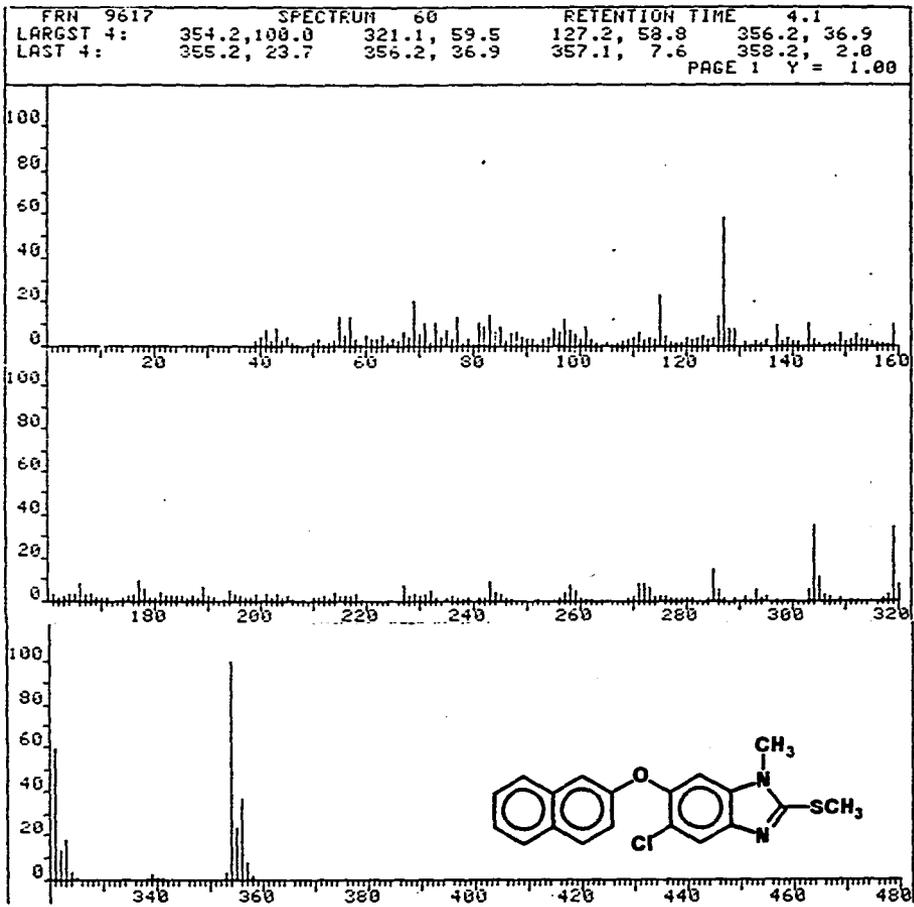
ESPECTROS

66



ESPECTROS

Espectro No. 29



9. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Vera, M.E., Tesis, Licenciatura (Q.F.B.), U.N.A.M. "Síntesis de derivados del bencimidazol con acción fasciolicida potencial", México, 1991.
- 2.-Boray, J.C., Crowfort, P.D., et al.; Vet. Rec. 113, 315-317, (1985).
- 3.-Boray, J.C.; Crowfort, P.D., et al.; Vet. J. 33, 182-186, (1980).
- 4.- Craig, T.M. and Huey, R.L.; Am. J. Vet. Res. 45, 1644, (1984).
- 5.-Turner, K. ; Armuor J.; Richards, R.J.; Vet. Rec. 114, 41-42, (1989).
- 6.-Alvinerie, M. and Galtier, P.; J. of Chromatography, 374, 409-419, (1986).
- 7.- Islip, P.J. en Burger's Medicinal Chemistry, M. Wolff, ed., 4th ed., Part II. Cap 21, 1981.
- 8.- Hernández, C.M.A.; Tesis de Maestría en Ciencias Químicas (Farmacia; Química Farmacéutica), U.N.A.M., México 1990.
- 9.- (a) Cyba Geygi, AG. Suiza, Pat. Belga 865870, (1978).
(b) C.A. 1979, 90, 137817z.
- 10.-New, R.S, and Fetterer, R.H. , "Mode of action of antinematodal drugs" in Chemotherapy of parasitic disease. William, C. , Campbell and Robert S, Rew, Ed, Plenum, 1986, pag 321.
- 11.- Casimiro, G.A., Tesis Licenciatura (Q.F.B.), U.N.A.M.. "Síntesis de análogos del Triclabendazol con actividad antihelmíntica potencial". México 1994.
- 12.-Booth, N.H and McDonal. L.E., "Veterinary Pharmacology and therapeutics" , 5th Ed. The Iowa State University Press Aries, Section16, 1982.
- 13.- Sharma. S.; and Abusar, S., Prodrug Research, 27, 86, 1983.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

- 14.- Brown, H.D., Matzuk, A.R., et. al., J. Am. Chem. Soc., 83, 1764, 1961.
- 15.- Theodorites, V.J., Gujvrick, R.J., et. al., Experimentia, (1976), 32, 702-703, (1976).
- 16.- Bard, C.C., Pat U.S.A., 4086235, 1990, otorgada a Syntex U.S.A., (b) Aupta, S. et Al. Indian J Exp. Biol. 1990, 28, 475-479.
- 17.-Catálogo Aldrich 1990-1991. T5, 520-4.
- 18.- Sánchez Díaz, Ma R., Tesis, Licenciatura (Q.B.), U.A.Oax. "Síntesis total de derivados clorados del 1-metilbencimidazol con actividad antihelmíntica potencial", México, 1991.