

94  
21



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA



**EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA**

"SINTESIS DE COMPUESTOS

1-METILBENCIMIDAZOLES-2,5,6-TRISUBSTITUIDOS  
CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA".

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A :**

**CECILIA SANCHEZ LEON**



MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## JURADO ASIGNADO

**PRESIDENTE :** Prof. OFELIA ESPEJO GONZALEZ  
**VOCAL :** Prof. MANUEL JIMENEZ ESTRADA  
**SECRETARIO :** Prof. MARIA ALICIA HERNANDEZ CAMPOS  
**1er. SUPLENTE :** Prof. JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET  
**2o. SUPLENTE :** Prof. MARTHA YOLANDA GONZALEZ QUEZADA

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA :**  
**LABORATORIO 122 ; CONJUNTO "E" DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.**

### ASESOR DE TESIS

  
M. en C. MARIA ALICIA HERNANDEZ CAMPOS

### SUPERVISOR TECNICO

  
M. en C. FRANCISCO HERNANDEZ LUIS

### SUSTENTANTE

  
CECILIA SANCHEZ LEON

## Gracias

*A ti Padre eterno que me diste el existir y  
con ello la dicha de experimentar tu amor.*

\*

*A ti Jesús, hermano mío en quien confío  
tanto y trato seguir sus huellas por muy  
difícil que esto sea.*

\*

*Y a tí Espíritu Santo, por ser el que me  
motiva y ayuda en todos los momentos de mi  
vida.*

*A mis padres Cecilia e Isaac por su paciencia, apoyo y confianza en mí, durante toda la carrera.*

*A mi hermana Angelos por ser mi amiga.*

.....

*A Alicia por ser más que una guía paciente y dedicada en la realización de esta Tesis. Mi más grande agradecimiento por compartir su amistad sincera como persona y experiencia como excelente profesional que es.*

*Al Dr. Castillo por el apoyo que siempre me brindó desde mi formación profesional hasta la finalización de este trabajo de Tesis.*

*Al Mtro. Francisco por transmitir su experiencia al dar cada uno de sus consejos.*

*A todos mis compañeros y amigos del laboratorio: Ceci J., Nora, Rosita, Carlos, Hugo, Mayra, Ingrid, Adrián, Gaby, Laura, Lalo, Gabriel, Aurón, Reme, Daniel y Sra. Vicky por haber creado un ambiente agradable durante mi estancia en el 122.*

*A Elena y Flora por brindarme su ayuda en diferentes etapas del trabajo experimental de esta Tesis.*

.....

*A los profesores de IR, RMM y Masas: Graciela Chávez, Marisela Gutiérrez, Alejandrina Acostas e Irene Audelo, así como al personal de RMM y Masas del Instituto de Química, por su ayuda en la parte espectroscópica.*

*Al Subprograma 127.*

.....

*A mis compañeros de la carrera:*

*Anelly: Por depositar su confianza en mi y ser mi animadora en los momentos difíciles.*

*Mony: Por ser mi amiga y consejera. Además por haber compartido su alegría en la mayor parte de la carrera cuando más lo requerí.*

*Max: Por ser un amigo muy paciente, buen escucha y sobretodo una persona en quien puedo confiar.*

*Mayra: Por dejarme descubrir que hay una buena amiga en tí.*

*Al equipo de Futbol Las Interlaucinas por compartir los momentos más emotivos en la última etapa de la carrera.*

*A TODOS MUCHAS GRACIAS:*

*Cecilia Sánchez León.*

**RESUMEN**

En este trabajo se describe la síntesis de 4 compuestos nuevos, análogos al Triclabendazol, con actividad antihelmíntica potencial y particularmente fasciolicida. Los compuestos sintetizados son:

- 1) 5-cloro-1-metil-2-metiltio-6-(4-metilpiperidinil)benzimidazol(5),
- 2) 6-cloro-1-metil-2-metiltio-5-(4-metilpiperidinil)benzimidazol(6),
- 3) 5-cloro-1-metil-2-metiltio-6-(piperidinil)benzimidazol(10), y
- 4) 6-cloro-1-metil-2-metiltio-5-(piperidinil)benzimidazol(11).

Para la preparación de los compuestos anteriores se partió de la 4,5-dicloro-2-nitroanilina la cual se trató con 4-metilpiperidina (2) ó piperidina (7), reducción química con cloruro estanoso dihidratado, ciclación con disulfuro de carbono y dimetilación con yoduro de metilo. Los compuestos 5 y 6 se obtuvieron como un par de isómeros al igual que 10 y 11. La separación de ambas mezclas se logró por recristalización fraccionada y cromatografía en columna flash respectivamente. Los compuestos finales así como los intermediarios fueron identificados mediante métodos espectroscópicos de IR, RMN y espectrometría de Masas.



## CONTENIDO

<b>RESUMEN</b>	
<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>2. GENERALIDADES</b>	<b>4</b>
<b>3. DISEÑO</b>	<b>13</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
<b>5. HIPOTESIS</b>	<b>16</b>
<b>6. ESQUEMA SINTETICO PARA LA OBTENCION DE LA MATERIA PRIMA : 4,5-DICLORO-2-NITROANILINA.</b>	<b>18</b>
<b>7. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>19</b>
7.8 Instrumentación	19
7.9 Cromatografía	20
7.10 Sistemas de Elución	21
<b>8. DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL</b>	<b>22</b>
8.1 4,5-Dicloro-2-nitroanilina (1)	22
8.1.2 Ruta No.1	
8.1.1.3 2,4,5-Tricloronitrobenzeno (16)	22
8.1.1.4 4,5-Dicloro-2-nitroanilina (1)	22
8.1.5 Ruta No.2	
8.1.2.6 3,4-Dicloroacetanilida (13)	23
8.1.2.7 4,5-Dicloro-2-nitroacetanilida (14)	24
8.1.2.8 4,5-Dicloro-2-nitroanilina (1)	24
8.9 4-Cloro-5-(4-metilpiperidinil)-2-nitroanilina (2)	20
8.10 4-Cloro-5-(4-metilpiperidinil)-1,2-fenilendiamina (3)	25
8.3.11 Método No.1	
Reducción por hidrogenación catalítica	26
8.3.2 Método No.2	
Reducción con Cloruro estanoico dihidratado	27
8.4 6-Cloro-2-mercapto-5-(4-metilpiperidinil)benzimidazol (4)	27
8.5 5-Cloro-1-metil-2-metil-6-(4-metilpiperidinil)benzimidazol (5)	29
8.6 6-Cloro-1-metil-2-metil-5-(4-metilpiperidinil)benzimidazol (6)	30
8.7 4-Cloro-5-(piperidinil)-2-nitroanilina (7)	31
8.8 4-Cloro-5-(piperidinil)-1,2-fenilendiamina (8)	32
8.8.1 Método No.1	
Reducción por hidrogenación catalítica	32
8.8.2 Método No.2	
Reducción con Cloruro estanoico dihidratado	33
8.9 6-Cloro-2-mercapto-5-(piperidinil)benzimidazol (9)	33
8.10 5-Cloro-1-metil-2-metil-6-(piperidinil)benzimidazol (10)	35
8.11 6-Cloro-1-metil-2-metil-5-(piperidinil)benzimidazol (11)	35
<b>9. RESULTADOS</b>	<b>39</b>
<b>10. DISCUSION DE RESULTADOS</b>	<b>42</b>
<b>11. CONCLUSIONES</b>	<b>50</b>
<b>12. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>51</b>
<b>13. ESPECTROS</b>	<b>55</b>

## **I. INTRODUCCION**

Numerosas especies de helmintos que potencialmente pueden instalarse en el organismo de diversos animales, incluyendo al hombre, favorecidos por condiciones ambientales e higiénicas concretas, son las responsables de las enfermedades denominadas científicamente helmintosis

El nombre *helminto* deriva de las palabras griegas *hélmis* o *helminthos* que significan gusano y normalmente se aplica sólo a especies parásitas, (Soulsby, 1988 , Quiroz, 1992)

La fasciolosis es una de las más importantes helmintosis que afecta el hígado, y en ocasiones otros órganos como el pulmón, de muchas especies de animales domésticos y salvajes, así como animales de laboratorio y primates, inclusive al hombre, es causada por el trematodo *Fasciola hepatica* y transmitido por los caracoles *Limnaea cubensis*, *L. bulimoides* y *L. lumitis* en México y otras especies y géneros en el resto del mundo

Esta parasitosis afecta particularmente a ovinos y bovinos siendo la responsable de considerables pérdidas económicas, (Constantino, 1992) Los estudios económicos que ilustran los daños causados en forma directa por este trematodo en el decomiso de hígados y muertes, así como los indirectos por pérdidas en la producción de leche, carne, lana, crías y baja fertilidad, hacen resaltar la importancia de la fasciolosis en la producción animal. El problema social relativo al conocimiento por parte de ganaderos y autoridades, lleva el problema a un campo de decisión político económico, en donde resalta la capacidad, la voluntad y la actitud de las partes en la solución del problema, (Quiroz, 1991).

De los fármacos utilizados para el tratamiento de la fasciolosis, se impusieron inicialmente los preparados filicicos pero que a pesar de su buena tolerancia por las ovejas, fueron desplazados por los hidrocarburos: Hexacloroetano (Distol) y tetracloruro de carbono, a pesar de ser hepatotóxicos y no tener actividad sobre las fases juveniles de las fasciolas, (Borchert, 1981) En la actualidad el control de la fasciolosis recae en el uso regular de los siguientes compuestos: Disofenol, Hexaclorofeno, algunos farmacos derivados del bencimidazol como son fenbendazol, mebendazol y albendazol los cuales tienen actividad contra estados adultos del parásito, (Del Villar & Guzmán, 1996).

El Diamfenetide (Coriban) es activo contra el estado inmaduro de la *Fasciola hepatica*, pero presenta un indice de seguridad bajo, el Rafoxanide y el Brotianide son eficientes sobre el parásito de 6 semanas en adelante, (Boray *et al*, 1983). Estos fármacos no lograron satisfacer del todo la necesidad de obtener un buen fasciolicida, activo contra los estados inmaduros tempranos del parásito, hasta que en 1978 fue sintetizado el Triclabendazol (Fasinex, Ciba-Geigy), un bencimidazol antihelmintico que demostró tener alta eficiencia sobre la edad larvaria y adulta del parásito en ovinos. Presentó 90% de eficacia sobre fasciolas de 8 semanas de edad a dosis de 2.5mg/Kg, a 5mg/Kg, 92% y 100% frente a fasciolas de 4 semanas y 12 semanas en adelante respectivamente, finalmente a 10 y 12.5mg/Kg tuvo una efectividad del 100% sobre fasciolas de 4 semanas de edad y del 93 al 94% sobre las de 2 semanas de edad. Además no mostró efectos mutágenos, teratógenos ni embriotoxicidad en ovejas y vacunos, (Boray *et al*, 1983 ; Turner *et al*, 1984).

En el año de 1990, en una granja de ovejas en Australia se aislaron e identificaron cepas de *Fasciola hepatica* resistentes al Triclabendazol, sin embargo, esta resistencia al Triclabendazol no ha sido reportada en otro lugar del mundo, (Overend *et al*, 1995).

Los antihelmínticos han estado disponibles desde hace muchos años, pero el problema de las helmintosis no ha sido eliminado, en muchos casos ni siquiera se ha alcanzado un grado de control satisfactorio, como para considerar que algunas de las principales parasitosis que afectan a los animales domésticos se haya disminuido considerablemente

Por esa razón continúa la búsqueda por encontrar el antihelmíntico ideal para lograr objetivos más cercanos a lo que sería el control de las parasitosis internas de los animales domésticos. La industria farmacéutica está fuertemente encaminada a la solución de estos problemas mediante el desarrollo de nuevos productos, para lo cual se destinan anualmente millones de dólares para llevar a efecto las investigaciones necesarias para el desarrollo de productos cada vez más efectivos contra un número mayor de especies de parásitos nocivos para los animales domésticos, (Herrera, 1992).

## **2.GENERALIDADES**

El problema de las helmintosis es muy vasto y de igual interés en las áreas veterinaria como en la humana. El decir que los helmintos son ubicuos es por que como parásitos del ganado y del hombre representan el grupo más importante sobre el planeta aunque se encuentren involucradas varias especies, (Horton *et al*, 1990).

Para su estudio los helmintos, se dividen en:

- 1) *Phylum Platyhelminthes* o gusanos planos y
- 2) *Phylum Nematelminthes* o gusanos cilíndricos

*Phylum Platyhelminthes*: Se caracterizan morfológicamente por poseer un cuerpo aplanado dorsoventralmente, por lo general son hermafroditas, la mayoría viven como parásitos con ciclo de vida indirecto. Se dividen en tres clases:

- *Turbellaria*: No son parásitos de los animales domésticos. Por ejemplo. Planarias.
- *Tremátoda*: Carecen de cavidad corporal y todos sus órganos se hallan encajados en un tejido parenquimático. Sus cuerpos por lo general aplanados dorsoventralmente y con frecuencia sin segmentar y en forma de hoja. Poseen 2 ventosas, una de ellas, alrededor de la boca y la otra cerca de la mitad del cuerpo o en el extremo posterior de él. Por ejemplo: *Fasciola hepatica*.

- **Céstoda:** Sus cuerpos son generalmente largos , aplastados, en forma de cinta y por lo general se componen de 3 regiones: cabeza (órganos de fijación), cuello y cuerpo formado por segmentos llamados proglótidos.

Por ejemplo: *Taenia solium*, *Hudatigera taeniaeformis*, parásitos del hombre, de animales domésticos, silvestres ,etc

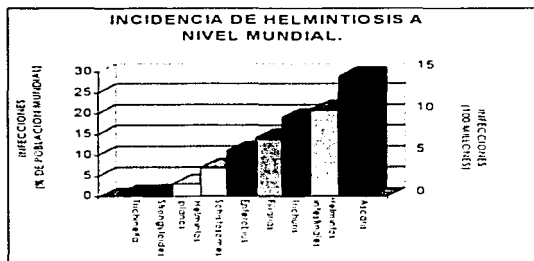
*Phylum Nematelminthes:* Incluye el grupo más numeroso de parásitos de los animales domésticos y del hombre. Su cuerpo es cilíndrico, no segmentado con un tracto intestinal y una cavidad general. Son de forma redonda en sección transversa y están cubiertos por una cutícula más o menos resistente a la digestión intestinal. Por ejemplo: *Ascaris lumbricoides*, *Toxocara canis*, (Quiroz, 1994; Levine, 1978).

Las estimaciones del parasitismo global realizadas en 1992 que se muestran claramente en la Gráfica No. 1, sugieren grosso modo que existen  $10^{10}$  *Ascaris* que pesan 1000 toneladas y cada día 100 toneladas de huevos son arrojados al medio ambiente, (Horton *et al*, 1990; Harvey, 1992).

Esto en cuanto a helmintiosis intestinales se refiere pero por otro lado la fasciolosis es la enfermedad hepática más importante, por ser una enfermedad parasitaria que se debe a la presencia y acción del trematodo *Fasciola hepatica* en el parénquima hepático, conductos biliares y vesícula biliar; en bovinos, ovinos, caprinos, cerdos, equinos, conejos, ratas, el hombre y varios mamíferos silvestres; como parásito errático se puede encontrar en pulmón, tejido subcutáneo, útero, etc., (Quiroz, 1991).

En su ciclo biológico los parásitos adultos localizados en los conductos biliares de sus hospederos mamíferos, eliminan huevos los cuales pasan con la

bilis, al intestino y salen al exterior en las heces fecales; la presencia de agua favorece su desarrollo posterior, (Nájera, 1982). Con temperaturas de 10 a



GRAFICA No. 1 Incidencia de helmintosis a nivel mundial.  
(Harvey, 1992).

28°C el huevo se desarrolla a miracidio, este penetra a caracoles del género *Limnea*, *L. cubensis*, *L. humilis*, *L. bulimoides* en donde se transforma en esporoquiste, redia y cercarias. Este proceso tarda aproximadamente 3 meses y tiene lugar un número aproximado de 600 metacercarias por cada miracidio en condiciones óptimas, (Quiroz, 1991).

Los hospederos intermediarios adquieren la infección cuando ingieren pasto conteniendo metacercarias, éstas se liberan de su cubierta quística una vez que llegan al intestino y se les considera como fasciolas juveniles, éstas penetran a la pared intestinal, llegan a la cavidad peritoneal de donde pasan al hígado, perforando la cápsula de Glisson mediante la liberación de proteasas dentro del medio donde se encuentran y tal ves se trate de proteasas de cisteína secretadas

por la *F. hepatica*, (Berasam *et al*, 1997). Las fasciolas jóvenes migran durante 6 semanas aproximadamente en el parénquima y al cabo de 10-12 semanas ya se establecen en los conductos biliares donde alcanzan su estado adulto y comienzan la oviposición, (Nájera, 1982;).

La fasciolosis es conocida desde hace 600 años y su importancia radica en los efectos negativos que ejerce en la salud de los animales infectados. Dada la localización del parásito en el hígado de sus hospederos, los daños mayores van a ser provocados en esta viscera presentándose inflamación y destrucción del parénquima. Como consecuencia de esta enfermedad los animales sufren de anemia, anorexia, caquexia, disminución de la producción de leche, infertilidad precoz, abortos prematuros, disminución de la producción y calidad de la lana, debilidad e inclusive la muerte, sobretodo en animales jóvenes que ingieren cantidades elevadas de metacercarias, (Nájera, 1982). Estas pérdidas económicas generalmente se clasifican en dos grandes grupos; las pérdidas directas y las indirectas. Las primeras se relacionan con la muerte de los animales y las indirectas se derivan de la acción menos severa del parásito adulto alojado en los conductos biliares presentando la forma crónica de la enfermedad. Las segundas ocasionan sangrías más severas a la industria pecuaria, ya que aunque son más frecuentes, son sin embargo menos notorias y generalmente no se les da la importancia que realmente tienen, (Milian, 1986).

Con lo mencionado anteriormente un problema bastante grave consiste en el decomiso constante de hígados, como lo demuestra un estudio realizado en el rastro Ferrería en México D.F., durante un periodo de 10 años, enero 1977 a agosto de 1987, en este tiempo se sacrificaron un total de 2'101,224 bovinos decomisándose 109,127 hígados con *F. hepatica*, que correspondió a



un 5 19% del total de sacrificios. Estas pérdidas ascendieron a 763,889 kg de hígado decomisado y a la cantidad de 1,375'000,200 00, (Encinas, 1989).

En la actualidad el control de los helmintos recae en el uso regular de productos químicos conocidos como antihelmínticos, (Herrera, 1992) Estos fármacos son generalmente usados de dos maneras, terapéuticamente, para tratar infecciones ya existentes o profilácticamente, en la cual el tratamiento se basa en la información epidemiológica, (Urquhart, 1987)

Desde la introducción de la piperazina en 1900's y del tetracloruro de carbono, 1920's, para el tratamiento de las helmintosis, han surgido a través del tiempo numerosos compuestos de diferente naturaleza. (Islip, 1981) Dentro de los más utilizados se encuentran enlistados en la Tabla No. 1.

Los esfuerzos de la ciencia por encontrar nuevos compuestos biológicamente activos, para desarrollar mejores antihelmínticos ha culminado en el descubrimiento de varias clases de moléculas orgánicas de las cuales los benzimidazoles han sido los más explotados en la quimioterapia parasitaria. El núcleo de benzimidazol es reconocido como un heterociclo versátil ya que se encuentra presente en compuestos con actividad antifúngica, antineoplásica, antihelmíntica y recientemente antiprotozoaria y como consecuencia sigue siendo sujeto a gran número de modificaciones estructurales para generar compuestos activos y en especial en el área de la Química medicinal.

El Fencidol es quizá el primer benzimidazol que en combinación con fenotiazina fue usado como un antihelmíntico en ovejas, a principios de los 60's, sin embargo el Tiabendazol es el primer antihelmíntico, verdadero y moderno descubierto por el grupo Merck en 1961, (Taylor *et al.*, 1996; Sharma, 1994). Aunque el Tiabendazol muestra un amplio espectro en contra de

**GENERALIDADES**

PARASITOS	GRUPO QUIMICO	FARMACOS
Nematodos	Piperazinas Imidazoles Bencimidazoles  Avermectinas Organofosfatos Salicilamidas	Sales de Piperazina, Dietilcarbamacina Tetramisol, Levamisol, Morantel, Pirantel Tiabendazol, Mebendazol, Parbendazol, Fen- bendazol, Oxfendazol, Albendazol, Camben- dazol, Flubendazol, Febantel Ivermectina Dielorvos, Haloxon Triclorfon Nitroscanate, Closantel
Trematodos	Salicilamidas  Otros Bencimidazoles	Nitroxinil, Rafoxanide, Oxiclozanide, Brotranide, Diamfenetide, Niclofolan Clorsulon Triclabendazol, Albendazol
Cestodos	Salicilamidas Otros	Niclosamida Prazicuantel, Bunamidina, Arecolina

**Tabla No.1 Antihelminticos más utilizados en animales y humanos. (Urquhart, 1987).**

diferentes helmintosis en humanos y animales, tiene la limitante de ser metabolizado para dar el compuesto inactivo 5-hidroxitiabendazol. Por lo que llevó al grupo "Merek" a desarrollar el Cambendazol, compuesto sustituido en la posición 5, que posee una mejor actividad antihelmintica, pero desgraciadamente presenta efectos teratogénicos en varios animales

Después de estos descubrimientos apareció una nueva generación de bencimidazoles sustituidos en la posición 5 para evitar su metabolismo y en la posición 2 un grupo carbamato de metilo, con estos cambios se elevó en forma considerable la vida media de los nuevos antihelminticos, con la desventaja de tener poca actividad sobre las parasitosis extraintestinales, siendo los de uso

humano el Mebendazol, Albendazol y Flubendazol, (Sharma, 1994). Figura No.1.

En 1978 surgió el Triclabendazol (5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxy)-2-metiltiobencimidazol), que a diferencia de los anteriores tiene bloqueadas las posiciones 5 y 6 y además en la posición 2 tiene un grupo metilto, lo que le permite ser absorbido y por lo tanto es un antihelmintico muy eficaz contra los estados maduros e inmaduros de la *Fasciola hepatica*. (Apt et al, 1995); recientemente se sintetizó un nuevo antihelmintico de amplio espectro, el 5(6)-(4-metil-1-piperidinilcarbonil)-2-bencimidazolilcarbamato de metilo (CDR1-87-144), (Beard, 1990).

El mecanismo de acción de los antihelminticos bencimidazólicos posiblemente se realiza por inhibición de la enzima fumarato reductasa (inhibiendo el metabolismo de la glucosa), inhibición del transporte de la glucosa o por inhibición de la polimerización de tubulina a microtúbulos, (Sharma, 1994). Sin embargo con respecto al Triclabendazol aún es desconocido el mecanismo por el cual lleva a cabo su efecto fasciolicida, (Campbell *et al* 1986).

El uso de este fasciolicida por excelencia, no se ha limitado al campo veterinario debido a que resultó ser exitoso en 1986(Alemania) cuando por primera vez fue usado para el tratamiento de fasciolosis crónica en humanos a dosis de 10 mg/Kg, (Wessely *et al*, 1988). Y posteriormente entre 1990 y 1992, en Chile, se confirmó que tiene una efectividad del 79.2% sobre este tipo de fasciolosis en humanos, (Apt *et al*, 1995).

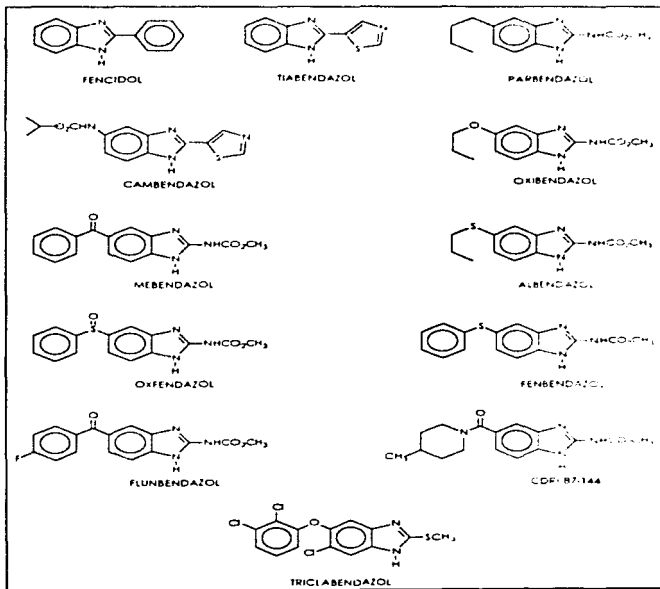


FIGURA No.1. Estructuras de algunos antihelmínticos bencimidazólicos.

## **GENERALIDADES**

---

Desafortunadamente en 1990 se identificó una cepa de *F. hepatica* resistente al Triclabendazol en Australia, pero por otra parte no ha sido reportado otro caso semejante en otra ciudad del mundo, (Overend et al, 1995).

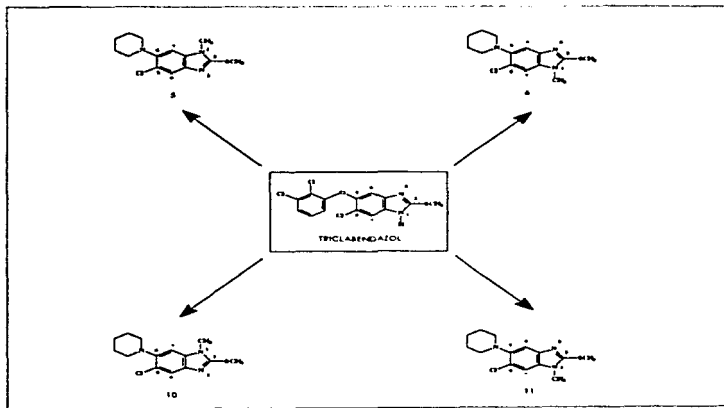
Todo lo anterior hace que en la actualidad se continúen los estudios basados con la molécula de Triclabendazol para el desarrollo de nuevos compuestos con efecto antihelmintico .

### **3. DISEÑO DE LOS ANALOGOS AL TRICLABENDAZOL 5, 6 y 10, 11.**

Los estudios de relación estructura actividad que lanzaron al Triclabendazol como fasciolicida, (Ciba Geigy, 1978), así como otros realizados en nuestro grupo de trabajo, (Hernández, 1990), han demostrado que el núcleo de bencimidazol con un grupo metiltio en la posición 2 es esencial para la actividad fasciolicida y que el sustituyente aromático en la posición 5 y el cloro en 6 son importantes pero no esenciales.

Para el diseño de los compuestos sintetizados en el presente trabajo se modificó la estructura del Triclabendazol, conservando la parte esencial del 2-metiltiobencimidazol. Debido a la hidroxilación en la posición 5 (6), que sufren los bencimidazoles por el metabolismo temprano, se decidió bloquear esta posición por un grupo piperidino ó 4-metilpiperidino y se mantuvo el cloro en 6 (5). El hidrógeno en posición 1 se sustituyó por un grupo metilo con el propósito de observar la importancia que tiene sobre la actividad fasciolicida y en un posible mecanismo de acción, por ejemplo, en la unión a tubulina.

El diseño de estas nuevas moléculas se realizó con el fin de observar como se modifica la actividad fasciolicida con respecto a las diferentes estructuras sintetizadas y como consecuencia poder elucidar los grupos haptofóricos, es decir, claves que permitan una unión eficiente sobre el sitio receptor, mejorando la absorción y actividad fasciolicida que posee el Triclabendazol o disminuyéndola.

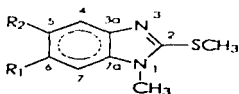


**Figura No.2 DISEÑO DE NUEVOS COMPUESTOS, ANALOGOS AL TRICLABENDAZOL.**

**4.OBJETIVOS**

1.-Sintetizar 4 nuevos compuestos análogos al Triclabendazol, conservando en su estructura el núcleo benzimidazólico y el sustituyente metiltilio en la posición 2, pero introduciendo ahora los sustituyentes: Piperidina ó 4-Metilpiperidina en la posición 5 ó 6, y con respecto a la posición 1, un grupo metilo, como se muestra a continuación:

**Tabla No.2. Compuestos sintetizados en esta Tesis.**



<b>COMPUESTO No.</b>	<b>R1</b>	<b>R2</b>
5	4-METILPIPERIDINIL	CLORO
6	CLORO	4-METILPIPERIDINIL
10	PIPERIDINIL	CLORO
11	CLORO	PIPERIDINIL

2.-Síntesis de la materia prima : 4,5-Dicloro-2-nitroanilina.

3.-Realizar la separación de cada uno de los compuestos finales así como sus intermediarios correspondientes e identificarlos mediante la determinación de pf, Rf, espectroscopia de IR, RMN y espectrometría de masas.

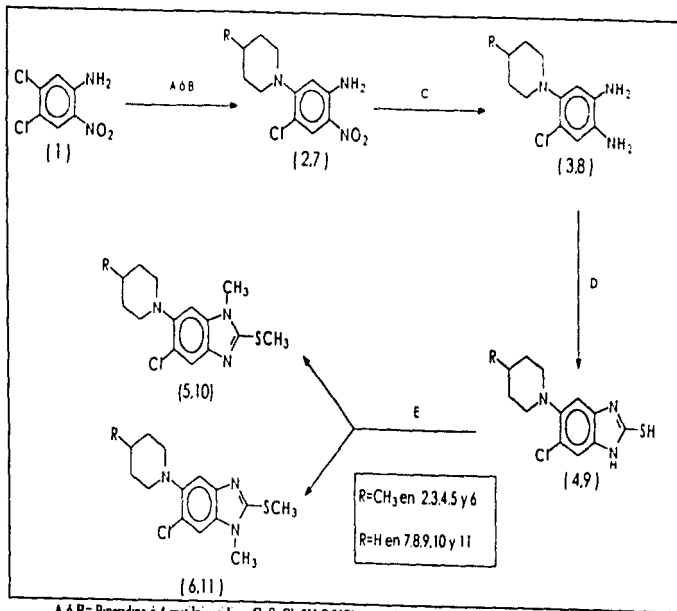
4.-Obtener conocimientos y experiencia en la síntesis de nuevos compuestos con potencial actividad antihelmintica y en particular fasciolicida.



**5.HIPOTESIS**

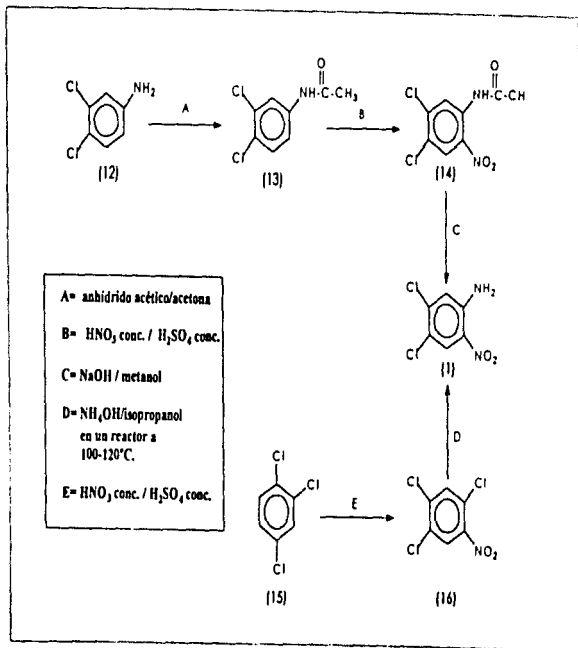
Los compuestos **5** y **6** así como **10** y **11**, se obtendrán como pares de isómeros a partir de la 4,5-dicloro-2-nitroanilina, siguiendo la ruta sintética propuesta en el ESQUEMA No. 1, y una vez obtenidos se separarán por recristalización fraccionada ó mediante cromatografía.

ESQUEMA No.1  
 ESQUEMA SINTETICO PARA LA OBTENCION DE LOS COMPUESTOS 5,6 Y 10,11.



A ó B= Píperidina ó 4-metilpiperidina C=SnCl<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O/1HClconc ó H<sub>2</sub>/Pd/C D= 2 equiv KOH/2equiv CS<sub>2</sub> /Etanol  
 E=2 equiv CH<sub>3</sub>I/2equiv KOH/acetona

ESQUEMA No.2  
 ESQUEMA SINTETICO PARA LA OBTENCION DE LA MATERIA PRIMA :4,5-DICLORO-2-NITROANILINA.



## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 INSTRUMENTACION

La concentración de las soluciones se realizó a presión reducida usando un rotavapor marca Buchi RE 111 con condensador de hielo seco. La presión reducida se logró con una bomba FELISA Mod. 1600, a 55 cm de Hg.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Modelo 337, en pastilla de bromuro de potasio. Las señales se reportan en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de resonancia protónica de 90 MHz ( $^1\text{H}$  RMN), se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390 y los espectros de 300 MHz fueron determinados en un espectrómetro VXR-300MHz Varian, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y deuteriocloroformo, dimetilsulfóxido deuterado como disolventes. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm. Los símbolos de las señales son: s= singulete, d= doblete, m= multiplete complejo, sa = singulete amplio, ma= multiplete amplio. Los carbonos del anillo de piperidina y 4-metilpiperidina se les numera comúnmente como 2', 3', 4', 5' y 6' para este tipo de compuestos.



Los espectros de masas se determinaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) o por introducción directa de la muestra en

un aparato marca JEOL-JMS-AX505-IIA La simbología utilizada es  $M'$  = ion molecular y PB = pico base

Los puntos de fusión ( $p f$ ) se determinaron en un aparato marca Buchi Modelo 530 y no están corregidos

Para realizar las hidrogenaciones catalíticas se empleó un hidrogenador marca Parr Modelo 3916EG con 60lb/plg<sup>2</sup> y 80°C como capacidad máxima, utilizando hidrógeno de tanque de la casa INFRA y como catalizador paladio sobre carbono al 10% marca ALDRICH.

## 7.2 CROMATOGRAFIA

Las reacciones y la pureza de los compuestos se analizó por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de vidrio cubiertas con gel de sílice 60, GF254 de Merck. Los compuestos orgánicos fueron revelados con luz ultravioleta y por exposición a vapores de yodo.

Para la Cromatografía en Columna Flash (ccf), se utilizó una columna de vidrio de de 28.5 plg de altura por 1.9 plg. de diámetro, empacada con gel de sílice 60, gránulos de 0.04-0.063mm, malla 230-400, de Merck y una velocidad de flujo de 2 plg./min. que se logró con una bomba FELISA Mod. 1600, a 5.5 lb/plg<sup>2</sup> de presión.

### 7.3 SISTEMAS DE ELUCION

Los sistemas de elución utilizados fueron los siguientes:

<i>SISTEMA</i>	<i>COMPOSICION</i>	<i>PORCION</i>
I	Hexano:cloroformo :acetato de etilo	50:35:15*
II	Cloroformo:metanol + 2 gotas de NH <sub>4</sub> OH	90:10*
III	Cloroformo:metanol + 2 gotas de AcOH	90:10*
IV	Cloroformo:metanol + 2 gotas de NH <sub>4</sub> OH	98:2*
V	Cloroformo:metanol + 2 gotas de NH <sub>4</sub> OH	95:5*

TABLA No.3 Composición de los sistemas de elución empleados.

\* 2 gotas de NH<sub>4</sub> OH ó AcOH por cada 8 mL. de sistema de elución.

## **8. DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL**

### **8.1. 4,5-DICLORO-2-NITROANILINA (1).**

#### **8.1.1 RUTA No.1**

##### **8.1.1.1 a) 2,4,5-TRICLORONITROBENCENO. (16)**

En un vaso de precipitados de 400 mL, se colocaron 176.1 mL (324.3 g; 3.3 moles) de ácido sulfúrico concentrado y 68.7 mL (100 g; 0.551 mol) de 1,2,4-triclorobenceno (15). Mediante un embudo a presiones igualadas se adicionó gota a gota y con agitación vigorosa 48.9 mL (69.45 g; 1.102 moles) de ácido nítrico concentrado en un lapso de 1 h. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos más, enfrió a temperatura ambiente y vertió con agitación sobre 1 Kg hielo. El sólido amarillo formado se separó por filtración al vacío y lavó con agua repetidas veces. Se obtuvieron 107.8 g (86.38%) de un sólido que en cef (Sistema I) presentó 2 manchas, la principal con Rf 0.64. Recristalizado de ciclohexano dio 79.3 g (63.54%) de cristales amarillo claro, y p f 49-50°C, 49-55°C. (Aldrich, 1996-1997).

##### **8.1.1.2 b) 4,5-DICLORO-2-NITROANILINA (1)**

En un reactor de alta presión con capacidad de 500 mL, se colocaron 29 g (0.1281 mol) de (16), 135 mL de isopropanol y 266.6 mL (79.98 g; 2.28 moles) de hidróxido de amonio. La mezcla de reacción se calentó, con baño de

aceite, entre 100 -120°C y agitó magnéticamente durante 2 días. Al cabo de este tiempo la mezcla se filtró y el residuo se lavó con isopropanol frío y secó al vacío; se obtuvieron 23.4 g (88.17%) de un sólido color naranja claro que en ccf presentó 2 manchas (Sistema I). El producto se recrystalizó 2 veces de etanol obteniéndose 25.4% de agujas anaranjadas de Rf 0.43 (Sistema I) y pf 174-175°C; 177-179°C, (Aldrich, 1996-1997).

### **8.1.2. RUTA No.2**

#### **8.1.2.1 a) 3,4-DICLOROACETANILIDA. (13)**

En un matraz bola de 1000 mL con dos bocas, adaptado con agitación magnética, embudo de presiones igualadas, condensador en posición de reflujo y en su extremo una trampa anhidra, se colocaron 150 g (0.925 mol) de 3,4-dicloroanilina (12) y 150 mL de acetona. Después se elevó la temperatura hasta disolución completa de la 3,4-dicloroanilina y se adicionaron gota a gota 91.7 mL (99.24 g; 0.972 mol) de anhídrido acético. Una vez terminada la adición se enfrió la mezcla de reacción con un baño de hielo/agua. El sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con acetona fría y secó al aire, obteniéndose 179.1 g (94.8%) de cristales blancos en forma de aguja que en ccf presentó una sola mancha con Rf 0.202 (Sistema IV). Recrystalizado de etanol presentó un pf 122-123;120.5°C, (Beilstein).



**8.1.2.2 b) 4,5-DICLORO-2-NITROACETANILIDA (14)**

En un vaso de precipitados de 2000 mL se colocaron 325.8 mL (230.01 g, 3.65 moles) de ácido nítrico concentrado y en un vaso de precipitados de 1000 mL, 456.12 mL (446.9 g, 4.557 moles) de ácido sulfúrico concentrado. Por separado se enfriaron hasta 0°C, con baño de hielo-sal, en seguida se agregó poco a poco y con agitación mecánica el ácido sulfúrico concentrado al ácido nítrico concentrado manteniendo una temperatura de 0-10°C. Una vez terminada la adición se continuó agitando la mezcla sulfonítrica y cuando la temperatura ascendió a 15°C, se agregaron lentamente 108.6 g (0.532 mol) de **(13)**, controlando que la temperatura no aumentase a más de 18°C. Después de incorporarse todo el sólido, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 1 h a 20°C; después se vertió sobre 2 Kg de hielo precipitando un sólido, amarillo claro, el cual se separó por filtración al vacío, lavó con solución de bicarbonato de sodio, y secó al aire, obteniéndose 116.3 g (87.7%) de un sólido amarillo que en ccf presentó 3 manchas, la principal con un Rf 0.428 (Sistema I). El producto recristalizado de Metano/H<sub>2</sub>O presentó un pf 119-121°C, 123-124°C, (Beilstein).

**8.1.2.3 c) 4,5-DICLORO-2-NITROANILINA. (1)**

En un matraz bola de 500 mL con 2 bocas, adaptado con un condensador en posición de reflujo, septum y baño de agua, se colocaron 25 g (0.1003 mol) de **(14)**, los cuales se disolvieron en 210 mL de metanol con agitación magnética y a reflujo. Posteriormente se inyectaron gota a gota 8.6 mL de una

solución de hidróxido de sodio al 50% (1.05 eq., 4.21 g, 0.1053 mol). La mezcla de reacción se agitó 1 1/2 h, vertió en un vaso de precipitados de 600 mL, se enfrió con un baño de hielo-agua, precipitando cristales, color naranja claro, en forma de aguja, que se separaron por filtración al vacío, lavaron 3 veces con una mezcla fría de metanol-agua (1/1) y secaron al aire obteniéndose 11 g (52.93%) de agujas color naranja que en cef presentó una sola mancha con Rf 0.4395 (Sistema 1) y p f 174-175°C, 177-179°C, (Aldrich, 1996-1997)

## 8.2. 4-CLORO-5-(4-METILPIPERIDINIL)-2-NITROANILINA (2).

En un matraz bola de 250 ml. con 2 bocas, adaptado con termómetro, condensador en posición de reflujo y en su extremo un globo con nitrógeno, agitación magnética y baño de aceite, se colocaron 24.1 g (0.1164 mol) de (1) y 55.09 mL (4 eq., 46.17 g, 0.4656 mol) de 4-metilpiperidina. Esta mezcla se calentó a 110-120°C durante 2h. Después se vertió sobre 300 g de hielo y el sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con agua fría y seco al aire, obteniéndose 31.1 g (95.9%) de un sólido amarillo claro que en cef mostró una sola mancha con Rf 0.4175 (Sistema 1) y p f 109-111°C. Recristalizado de metanol dio 6.20g (20%) de agujas amarillas con p f 111-112°C.

El espectro de IR en KBr (No 1) presentó bandas a 3470 y 3346 (-NH<sub>2</sub>), 2948-2806 (C-H, alif.), 1622-1460 (C=C, Ar.), 1558 y 1380 (-NO<sub>2</sub>), 1216 (N-Caromático) cm<sup>-1</sup>. El espectro de <sup>1</sup>H RMN (No 2) en CDCl<sub>3</sub> dio señales a δ 8.03 s(1H, H3), 6.15 s(1H, H6), 6.1 sa(2H, NH<sub>2</sub> int. D<sub>2</sub>O), 3.40-3.68 m(2H, 6' y/o 2'), 2.50-2.85 m(2H, 6' y/o 2'), 1.26-1.9 ma(5H, 3',4',5'), 1.0 d(3H, CH<sub>3</sub>, 4'). El espectro de masas (No.3) dio un M<sup>+</sup> = 269 con una abundan-

cia relativa de 100% y un PB del mismo valor

### **8.3. 4-CLORO-5-(4-METILPIPERIDINIL)-1,2-FENILENDIAMINA (3).**

#### **8.3.1. METODO No. 1**

##### **REDUCCION POR HIDROGENACION CATALITICA.**

En una botella de hidrogenación de 500 mL , se colocaron 25.5 g (0.094 mol) de (2), 1.27 g de paladio /carbono al 10%, 18.72 mL de ácido clorhídrico concentrado (2 eq., 6.92 g, 0.189 mol) y 250 mL de etanol. El reactor se adaptó a un hidrogenador marca Parr, y el aire presente se eliminó mediante la inyección - expulsión de aproximadamente 30 lb/plg<sup>2</sup> de hidrógeno 3 veces, después se inyectó hidrógeno hasta una presión de 60 lb/plg<sup>2</sup>. La reacción se llevó a cabo durante 2 ½ h con un gasto total de 601.5 lb/plg<sup>2</sup> de hidrógeno. El catalizador se separó de la mezcla de reacción mediante filtración al vacío a través de un embudo de vidrio poroso y el filtrado se concentró al rotavapor hasta obtener un líquido viscoso que en ccf presentó 4 manchas, la principal con Rf 0.4508 (Sistema II).

### **8.3.2. METODO No. 2**

#### **REDUCCION CON CLORURO ESTANOSO DIHIDRATADO.**

En un vaso de precipitados de 100 mL adaptado con termómetro y agitación magnética, se colocaron 35.268 g (3.5 eq., 0.1563 mol) de cloruro estanoso dihidratado, los cuales se disolvieron en 46.9 mL (17.35g, 0.477 mol) de ácido clorhídrico concentrado. Al obtener una solución, se agregaron poco a poco 12 g (1eq., 0.0446 mol) de (2). Terminada la adición se aumentó la temperatura hasta 100°C, dándose la formación de una suspensión que después de 10 minutos se transformó en una miel café. Esta miel se dejó enfriar y llevó a pH= 12.5 con una solución de hidróxido de sodio al 50%. El sólido obtenido se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos se unieron, lavaron repetidas veces con agua y secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Posteriormente se eliminó el disolvente en el rotavapor obteniéndose 9.5g (88.85%) de un líquido viscoso color café que en cef presentó una sola mancha con R<sub>f</sub> 0.4537 (Sistema II). Este líquido viscoso se empleó como tal para la reacción de ciclación.

#### **8.4. 6-CLORO-2-MERCAPTO-5-(4-METILPIPERIDINIL) BENCIMIDAZOL(4).**

En un matraz bola de 500 mL adaptado con condensador en posición de reflujo y en su extremo un globo con nitrógeno, se disolvieron 10 g (0.042 mol) de (3), (procedente de la reducción con cloruro estanoso), en 200 mL de una

mezcla etanol/agua (60:40) y 5.7 mL (2 eq., 4.7606 g, 0.084 mol) de una solución de hidróxido de potasio cuya concentración fue de 0.823g/mL. Una vez disuelta la *o*-fentildiamina, se agregaron 5.1 mL (2 eq., 6.459 g, 0.084 mol) de bisulfuro de carbono. La mezcla de reacción se calentó a reflujo suave con baño de agua y agitación magnética, por una hora. Cuando la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente, se vertió sobre 500 mL de agua fría y llevo a pH = 4.5 con una solución de HCl al 10%. El sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó 3 veces con agua fría y dejó secar al aire, obteniéndose 10.3 g (86.15%) de un sólido color café muy claro. El producto se purificó mediante un lavado con una mezcla de tolueno/etanol (75:25) dando un sólido fino, café claro-nacarado con un rendimiento del 76.3 %, p f 283-283.5 °C y Rf 0.552 (Sistema III).

El espectro de IR en KBr (No.4) presentó bandas a 3108 (N-H), 2948 y 2802 (C-H, alif), 2527 (S-H, débil), 1619.8 y 1514 (C=C, Ar), 1484 (N=C-S), 1184 (C=S), 714 (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de  $^{13}\text{C}$ RMN (No.5) en DMSO dio señales a  $\delta$  12.516 sa(1H, int. con  $\text{D}_2\text{O}$ , N-H), 7.133 s(1H, H4), 6.83 s(1H, H7), 3.30 sa(1H, int. con  $\text{D}_2\text{O}$ , S-H), 2.93-3.27 m(2H, 6' y/o 2'), 2.32-2.72 m(2H, 6' y/o 2'), 1.13-1.83 ma(5H, 3', 4', 5'), 0.93 d(3H,  $\text{CH}_3$ , 4'). El espectro de masas (No.6) dio un  $M^+ = 281$  con una abundancia relativa de 100% y un PB del mismo valor.

### 8.5. 5-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-6-(4-METILPIPERIDINIL) BENCIMIDAZOL(5).

En un matraz bola de 100 mL, con 3 bocas adaptado con termómetro, septum y un globo lleno de nitrógeno, se disolvieron 2 g (0.00709 mol) de (4) en 10 mL de acetona y 3.3 ml (2 eq., 0.7963 g, 0.01419 mol) de una solución de KOH (0.24 g/mL) con agitación magnética. La mezcla de reacción se enfrió con baño de hielo/sal, y a -3°C se inyectaron gota a gota 0.88 mL (2 eq., 2.014 g, 0.01419 mol) de yoduro de metilo. Después de 2 1/2 h de reacción, a una temperatura de 2°C, precipitó un sólido gris (13.6%) que se separó por filtración al vacío, lavó con agua fría y en cef dio una sola mancha con Rf 0.7872 en el sistema IV (isómero 6). En el filtrado precipitó otro sólido (isómero 5), con el agua de lavado de 6. Este sólido 5, también fue separado por filtración al vacío, obteniéndose 1.6 g (72.7%) de un sólido color crema con un Rf menor, 0.7340 en el sistema IV (isómero 5). Este último sólido se recristalizó de ciclohexano dando agujas blancas con p f 101.5-102.5°C.

Para 5, el espectro de IR en KBr (No 7) presentó bandas a 2918-2801.2 (C-H, alif.), 1727-1616 (Sobretonos del sistema aromático, débil), 1452 (N=C-S), 1423 (S-CH<sub>3</sub>), 1086 (C-N) cm<sup>-1</sup>. El espectro de <sup>1</sup>H RMN (No. 8) en CDCl<sub>3</sub> dio señales a δ 7.66 s(1H, H7), 6.87 s(1H, H4), 3.62 s(3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.34 m(2H, 6' y/o 2'), 2.75 s(3H, S-CH<sub>3</sub>), 2.61 m(2H, 6' y/o 2'), 1.4-1.9 m(5H, 3', 4', 5'), 1.01 d(3H, CH<sub>3</sub>, 4'). El espectro de <sup>13</sup>C RMN (No 9) en CDCl<sub>3</sub> dio señales a 153.074 (C2), 145.790 (C6), 139.364 (C7a), 136.107 (C3a), 124.004

(C5), 119.405 (C4), 99.930 (C7), 53.168 (C2', C6'), 34.639 (C3', C5'), 30.7 (C6'), 29.93 (N-CH<sub>3</sub>), 21.92 (CH<sub>2</sub>, 4'), 14.636 (S-CH<sub>3</sub>) ppm. El espectro de masas (No 10) dio un M<sup>+</sup> 309 con una abundancia relativa de 99%, un PB de m/z del mismo valor y M<sup>+</sup>2 con 38% de abundancia relativa.

#### **8.6. 6-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-5-(4-METILPIPERIDINIL) BENCIMIDAZOL(6).**

En un matraz bola de 100 mL con 3 bocas adaptado con termómetro, septum, condensador en posición de reflujo y en su extremo un globo lleno de nitrógeno, se colocaron 1.2 g (0.00425 mol) de **4**, 10 mL de etanol y 2 mL (2 eq., 0.47 g, 0.0085 mol) de una solución de hidróxido de potasio (0.2 g/ml). La mezcla se calentó a reflujo con baño de agua y agitó magnéticamente. Una vez alcanzado el reflujo, se inyectó gota a gota 0.53 mL (2 eq., 1.2 g, 0.0085 mol) de yoduro de metilo. Después de 1 1/2 h de reflujo precipitó un sólido que fue separado por filtración al vacío, y secó al aire obteniéndose 0.4 g (40%) de un sólido color café claro el cual en cef mostró una mancha con R<sub>f</sub> 0.7872 (Sistema IV), correspondiente al isómero **6**. En las aguas madres se encontró en menor proporción el isómero **5**. El producto crudo (**6**), se purificó por cristalización de acetona dando cristales blancos en forma de agujas (75%) con p<sub>f</sub> 162.5-163.5°C.

Para el isómero **6**, el espectro de IR en KBr (No.12) presentó bandas a 2920-2732 (C-H, alif.), 1707.5-1578 (Sobretonos del sistema aromático, débil), 1474 (N=C-S), 1416 (S-CH<sub>3</sub>), 1178 (C-N) cm<sup>-1</sup>. El espectro de <sup>1</sup>H RMN

(No.13) en  $\text{CDCl}_3$  dio señales a  $\delta$  7.39 s(1H, H4), 7.25 s(1H, H7), 3.59 s(3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.30 m(2H, 6' y/o 2'), 2.77 s(3H, S-CH<sub>3</sub>), 2.61 m(2H, 6' y/o 2'), 1.3-1.9 m(5H, 3', 4', 5'), 1.0d(3H, CH<sub>3</sub>, 4'). El espectro de  $^{13}\text{C}$ RMN (No.14) en  $\text{CDCl}_3$  dio señales a 153.712 (C2), 145.790 (C5), 142.775 (C3a), 133.017 (C7a), 124.268 (C6), 109.789 (C7), 109.701 (C4), 53.212 (C2', C6'), 34.749 (C3', C5'), 30.634 (C4'), 29.952 (N-CH<sub>3</sub>), 21.92 (CH<sub>3</sub>, 4'), 14.57 (S-CH<sub>3</sub>) ppm. El espectro de masas (No.15) dio un  $\text{M}^+$  = 309 con una abundancia relativa de 100%, un PB de m/z del mismo valor y  $\text{M}^{+2}$  = 311 con 74% de abundancia relativa.

#### **8.7. 4-CLORO-5-(PIPERIDINIL)-2-NITROANILINA (7).**

En un matraz bola de 250 mL con dos bocas adaptado con termómetro, condensador en posición de reflujo y en su extremo un globo con nitrógeno, se colocaron 30 g (0.1449 mol) de **1** y 57.3 mL (4 eq., 49.35 g, 0.579 mol) de piperidina. La mezcla se agitó magnéticamente, calentó en un baño de aceite hasta 140 °C durante 2 h; después se vertió sobre 400 g de hielo y agitó vigorosamente, el sólido formado se separó por filtración al vacío, lavo repetidas veces con agua fría y secó al aire, obteniéndose 36.1 g(97.42%) de un sólido café-naranja que en cef mostró una sola mancha con Rf 0.369 (Sistema D). Por lo que solo una pequeña porción, se recrystalizó de metanol, obteniéndose agujas color naranja con un rendimiento de 38% y p f 101-101.5°C.

El espectro de IR en KBr (No.16) presentó bandas 3472 y 3342 (-NH<sub>2</sub>), 2926-2802 (C-H, alif.), 1630 y 1560 (C=C, Ar.), 1560 y 1376 (-NO<sub>2</sub>), 1224



(N-Caromático)  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de  $^{13}\text{C}$ RMN (No 17) en  $\text{CDCl}_3$  dio señales a  $\delta$  8.06 s(1H, H3), 6.14 s(1H, H6), 6.015 sa(2H,  $\text{NH}_2$ , int.  $\text{D}_2\text{O}$ ), 3.03 m(4H, 6', 2'), 1.675 m(6H, 3', 4', 5'). El espectro de masas (No. 18) dio un  $M^+$  255 con una abundancia relativa de 93% y un PB de  $m/z$  de 254.

#### **8.8. 4-CLORO-5-(PIPERIDINIL)-1,2-FENILENDIAMINA (8).**

##### **8.8.1. METODO No. 1**

##### **REDUCCION POR HIDROGENACION CATALITICA**

En una botella de hidrogenación de 500 mL, se colocaron 7 g (0.031 mol) de (7), 0.7 g de paladio/carbono al 10%, 120 mL de etanol y 40 mL de metanol. El reactor se adaptó a un hidrogenador marca Parr, se eliminó el aire presente, mediante la inyección - expulsión de 30 lb/plg<sup>2</sup> de hidrógeno 3 veces y en seguida se inició la inyección de hidrógeno hasta 60 lb/plg<sup>2</sup> de presión. La reacción se llevó a cabo en 6 h y se gastaron 119 lb/plg<sup>2</sup> de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración al vacío a través de un embudo poroso, al filtrado se le eliminó el disolvente en el rotavapor hasta obtener un líquido viscoso café oscuro que en ccf mostró 2 manchas, la principal con un  $R_f$  0.35 (Sistema V). Este producto crudo se sometió como tal a la reacción de ciclación.

### **8.8.2. METODO No. 2**

#### **REDUCCION CON CLORURO ESTANOSO DIHIDRATADO**

En un vaso de precipitados de 250 mL adaptado con termómetro, se colocaron 111.19 g (3.5 eq., 0.4927 mol) de cloruro estanoso dihidratado, los cuales se disolvieron en 147.01 mL (54.39 g, 1.496 moles) de ácido clorhídrico concentrado, con agitación magnética y calor suave. Al obtener una solución, se agregó, poco a poco, a temperatura ambiente 36 g (1 eq., 0.1407 mol) de 7, terminada la adición se aumentó la temperatura a 100-110°C durante 10 minutos, formándose un líquido viscoso café que se dejó enfriar y llevó a pH ~ 1.3 con una solución de hidróxido de sodio al 50%. Posteriormente el sólido obtenido se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se unieron, lavaron repetidas veces con agua, secaron con sulfato de sodio anhidro y concentraron al rotavapor obteniéndose 30 g (95%) de un líquido viscoso color café que en ccf mostró una mancha con Rf 0.3518 (Sistema V). Este producto crudo como tal se sometió a ciclación para la obtención de 9.

### **8.9. 6-CLORO-2-MERCAPTO-5-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL(9).**

En un matraz bola de 1000mL con boca 24/40 adaptado con condensador en posición de reflujo y encima un globo lleno de nitrógeno, se disolvieron con agitación magnética, 30 g (0.1329 mol) de 8, (procedente de la reducción con cloruro estanoso dihidratado), en 500 mL de una mezcla etanol/agua (60:40) y 18.7mL (2 eq., 14.91 g, 0.2658 mol) de una solución de

hidróxido de potasio (0.8 g/ml.). Una vez disuelta la o-fenilendiamina se adicionaron 16 ml. (2 eq., 20.23 g, 0.2658 mol) de bisulfuro de carbono; la mezcla se calentó a reflujo, con un baño de agua y después de una hora de reacción se verificó mediante cef el consumo de 8. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, vertió sobre un vaso de precipitados con 600 ml. de agua fría y llevó a pH = 4.5 con una solución de ácido clorhídrico al 10%. El precipitado fue separado por filtración al vacío, lavado repetidas veces con agua fría y se dejó secar al aire obteniéndose 36 g (96.1%) de un sólido que en cef mostró 3 manchas, la principal con Rf 0.536 (Sistema III). El producto crudo se purificó mediante un lavado con una mezcla de etanol/tolueno (60-40) a reflujo y atmósfera de nitrógeno durante 1 h dando 32.7 g (87.31%) de un sólido fino color rosa-nacarado que en cef dio una sola mancha y presentó un p f 270-270.5°C.

El espectro de IR en KBr (No 19) presentó bandas a 3114-3060 (N-H), 2932 y 2806 (C-H, alif.), 2583 (S-H, débil), 1610 y 1510 (C=C, Ar.), 1478 (N=C-S), 1184 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de  $^{13}\text{C}$ RMN (No 20) en DMSO dio señales a  $\delta$  12.5 s(1H, int. con  $\text{D}_2\text{O}$ , N-H), 7.15 s(1H, H4), 6.85 s(1H, H7), 3.3 s(1H, int. con  $\text{D}_2\text{O}$ , S-H), 2.8 m(4H, 6', 2'), 1.6 m(6H, 3', 4', 5'). El espectro de masas (No.21) dio un  $M^+ = 267$  con una abundancia relativa de 100% y un PB de m/z del mismo valor.

- 8.10. 5-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-6-(PIPERIDINIL)  
BENCIMIDAZOL(10).**
- 8.11. 6-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-5-(PIPERIDINIL)  
BENCIMIDAZOL(11).**

**RUTA No. 1**

En un matraz bola de 100 mL con 3 bocas adaptado con termómetro, septum, y un globo lleno de nitrógeno, se disolvieron 2 g (0.00709 mol) de **9** en 10 mL de acetona y 4 mL (2 eq., 0.796 g, 0.014 mol) de una solución de hidróxido de potasio (0.2g/mL), se enfrió a 0-5°C, con un baño de hielo/sal e inyectaron gota a gota 0.88 mL (2 eq., 2.01g, 0.014 mol) de yoduro de metilo. Después de la adición se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente manteniéndose así durante 1 h, en seguida se verificó por cef el consumo de **9** y la formación del producto de monometilación, por lo que se añadió 1 eq. más de yoduro de metilo así como de KOH acuoso. A la 1½ h de reacción la mezcla se vertió sobre 50 mL de agua fría, el precipitado se separó por filtración al vacío, lavó 3 veces con agua y dejó secar al aire obteniéndose 1.9 g (90.5%) de producto crudo. En cef presentó 3 manchas, 2 principales correspondientes al par de isómeros esperados: **10** Rf 0.636 (Sistema IV), **11** Rf 0.702 (Sistema IV).

La mezcla de isómeros se recrystalizó de hexano y 10% de carbón activado dando 1.3 g (65%) de cristales blancos nacarados, que en cef se observó la presencia de ambos isómeros: **10** (60%) y **11** (40%).

**RUTA No. 2**

En un matraz bola de 125 mL con 2 bocas adaptado con septum, condensador en posición de reflujo con un globo lleno de nitrógeno al extremo, se disolvieron 10 g (0.0354 mol) de **9** en 50 mL de etanol y 20 mL (2eq., 4 g, 0.07097 mol) de una solución de KOH (0.2 g/mL). Posteriormente la mezcla se calentó a reflujo suave e inyectaron gota a gota 4.4 mL (2eq., 10.073 g, 0.07097 mol) de yoduro de metilo. A la ½ h de reacción se verificó mediante ccf el consumo total de **9** y la formación del producto de monometilación por lo que se adicionó un equivalente más de yoduro de metilo así como de KOH acuoso. Después de 1 h la mezcla se vertió sobre 100 mL de agua, el sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con agua y dejó secar al aire obteniéndose 10 g (95.2%) de producto crudo. En ccf mostró 3 manchas, 2 principales correspondientes al par de isómeros esperados:

**11** Rf 0.70 (Sistema IV) y **10** Rf 0.63 (Sistema IV).

La mezcla de isómeros se recrystalizó de hexano y 10% de carbón activado dando 8.3g (79%) de cristales blancos que en ccf presentó 2 manchas correspondientes a los isómeros: **10**(50%), **11**(50%).

La separación de la mezcla de isómeros **10**, **11** se realizó por:

- 1) Recrystalización fraccionada empleando acetonitrilo, se obtuvieron agujas blancas (6.1%) que en ccf mostraron una sola mancha con Rf 0.70 (Sistema IV) correspondiente al isómero **11**, y p f 115-116°C.
- 2) Una Cromatografía en Columna Flash de 28.5 plg de altura por 1.9 plg. de diámetro, empacada con gel de sílice (0.04-0.063mm) hasta una altura de 16.5 plg., con velocidad de flujo de 2 plg./ min. que se le aplicaron 2.5g de la

mezcla de isómeros y usó primeramente cloroformo como eluyente. Después se cambió la polaridad agregando 0.15 mL de metanol por cada 100 mL de cloroformo, las fracciones (de 25 mL) obtenidas se concentraron al rotavapor a sequedad obteniéndose finalmente 2 sólidos:

1o. Cristales blancos (24%) con  $pf$  115-116°C y  $Rf$  0.70 (Sistema IV) correspondiente al isómero **11**.

2o. Agujas blancas (8%) con  $pf$  104-105°C y  $Rf$  0.63 (Sistema IV) correspondiente al isómero **10**.

Para **10** el espectro de IR en KBr (No. 22) presentó bandas a 2926-2796 (C-H, alif.), 1722.2-1566 (Sobretonos del sistema aromático, débil), 1452 (N=C-S), 1410 (S-CH<sub>3</sub>), 1088 (C-N) cm<sup>-1</sup>. El espectro de <sup>1</sup>H RMN (No. 23) en CDCl<sub>3</sub> dio señales a  $\delta$  7.66 s(1H, H7), 6.87 s(1H, H4), 3.62 s(3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.75 s(3H, S-CH<sub>3</sub>), 2.97 m(4H, 6', 2'), 1.77 m(4H, 3', 5'), 1.59 m(2H, 4'). El espectro de <sup>13</sup>C RMN (No. 24) en CDCl<sub>3</sub> dio señales a 153.0 (C2), 146.0 (C6), 139.3 (C7a), 130.0 (C3a), 124.0 (C4), 119.3 (C5), 100.0 (C7), 54.0 (C2', C6'), 30.0 (N-CH<sub>3</sub>), 26.3 (C3', C5'), 24.0 (C4'), 14.6 (S-CH<sub>3</sub>) ppm. El espectro de masas (No. 25) dio un  $M^+$  = 295 con una abundancia relativa de 100% y un PB de  $m/z$  del mismo valor.

Para II el espectro de IR en KBr (No.27) presentó bandas a 2926-2790 (C-H, alif.), 1696-1574 (Sobretonos del sistema aromático, débil), 1476 (N-C-S), 1412 (S-CH<sub>3</sub>), 1178 (C-N)cm<sup>-1</sup>. El espectro de <sup>1</sup>H RMN (No 28) en CDCl<sub>3</sub> dio señales a δ 7.38 s(1H, H4), 7.25 s(1H, H7), 3.60 s(3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.77s(3H, S-CH<sub>3</sub>), 2.94 m(4H, 6', 2'), 1.75 m(4H, 3', 5'), 1.58 m(2H, 4'). El espectro de <sup>13</sup>C RMN (No 29) en CDCl<sub>3</sub> dio señales a 153.719 (C2), 146.115 (C5), 142.809 (C3a), 133.093 (C7a), 124.354 (C6), 109.832 (C7), 109.715 (C4), 53.913 (C2', C6'), 29.952 (N-CH<sub>3</sub>), 26.412 (C3', C5'), 24.213 (C4'), 14.57 (S-CH<sub>3</sub>) ppm. El espectro de masas (No. 30) dio un M<sup>+</sup>=295 con una abundancia relativa de 100% y un PB de m/z. valor.

## 9.RESULTADOS

Realizada la ruta sintética propuesta se obtuvieron los productos esperados; sus características físicas más importantes y rendimientos se encuentran resumidos en las siguientes tablas

RESULTADOS DE LA SINTESIS DE:5 Y 6

COMPOUESTO No.	DISOLVENTE DE RECRISTALIZACION	Pf °C	RENDIMIENTO %	Rf
1	METANOL <sup>a</sup>	174-175	52.93	0.4395 <sup>I</sup>
2	METANOL	111-112	95.9	0.4175 <sup>I</sup>
3	b	b	88.85 <sup>c</sup>	0.4537 <sup>II</sup>
4	ETANOL/TOLUENO <sup>d</sup>	283-283.5	86.15	0.552 <sup>III</sup>
5	CICLOHEXANO	101.5-102.5	72.7	0.7340 <sup>IV</sup>
6	ACETONA	162.5-163.5	40	0.7872 <sup>IV</sup>

Tabla No.4 Resultados de la síntesis de : 5 y 6.

<sup>a</sup> Ruta No 1 de síntesis, <sup>b</sup> El compuesto no se aisló y como tal se sometió al siguiente paso de la ruta sintética, <sup>c</sup> Rendimiento de la miel obtenida mediante la reducción química con cloruro estannoso, <sup>d</sup> Lavados con una mezcla de Etanol/tolueno (25 : 75) ;Sistemas de elución : I=Hexano, cloroformo, acetato de etilo. 50:35:15, II=Cloroformo, metanol 90:10 con una gota de NH<sub>4</sub>OH, III=Cloroformo, metanol 90:10 con una gota de ac Acético, IV=Cloroformo, metanol 98.02 con una gota de NH<sub>4</sub>OH,V=Cloroformo, metanol. 95:05 con una gota de NH<sub>4</sub>OH.



SINTESIS DE 5 Y 6 A DIFERENTES CONDICIONES  
DE  
TEMPERATURA

TEMPERATURA °C	REND. MEZCLA %	REN. 5 (%)	REND. 6 (%)	pJ 5 (°C)	pJ 6 (°C)	Rf 5	Rf 6
-3-2	86.4	72.7	13.6	101.5-102.5	163-164	0.730	0.787
75	75.7	60	40	101-102	162-163	0.734	0.787

Tabla No. 5. Síntesis de 5 y 6 a diferentes condiciones de temperatura.

\*El sistema de elución empleado para la determinación de los Rf reportados en esta tabla es IV=Cloroformo, metanol 98:02 con una gota de NH<sub>4</sub>OH

COMPUESTO	RMN <sub>(ppm)</sub>	IR <sub>(cm<sup>-1</sup>)</sub>	EMat <sup>a</sup>
2	6.1s(2H,NH <sub>2</sub> ,int conD <sub>2</sub> O) 3.4-3.68m(2H,G'o2'), 2.5- 2.85m(2H,G' o 2'), 1.26- 1.9ma(5H,3', 4',5'), 1.0d(3H,CH <sub>3</sub> ,4')	3470 y 3346 (-NH <sub>2</sub> ), 2948-2800(C-H,alif.), 1558 y 1380 (-NO <sub>2</sub> ), 1216(N-C)	269
3	b	b	b
4	12.5as(1H,int conD <sub>2</sub> O,N-H) 3.3sa(1H,S-H,int con D <sub>2</sub> O), 2.93-3.27m(2H,G' o 2'), 2.32 - 2.72m(2H,G'o2'), 1.13-1.83 ma(5H,3', 4',5'), 0.93d (3H,CH <sub>3</sub> ,4')	3108(N-H), 2948 y 2802 (C-H,alif.), 2527 (S-H), 1484 (N-C-S)	281
5	3.62s(3H,NCH <sub>3</sub> ), 3.34m(2H,6 o 2'), 2.75s(3H,SCH <sub>3</sub> ), 2.61m (2H,6' o 2'), 1.4-1.9m(5H,3', 4',5'), 1.01d(3H,CH <sub>3</sub> ,4')	1452 (N=S-C), 1423(S- CH <sub>3</sub> ), 1086 (C-N).	309
6	3.59s(3H,NCH <sub>3</sub> ), 3.30m(2H,6 o 2'), 2.77s(3H,SCH <sub>3</sub> ), 2.61m (2H,6' o 2'), 1.3-1.9m(5H,3', 4',5'), 1.0d(3H,CH <sub>3</sub> ,4')	1474 (N=S-C), 1416(S- CH <sub>3</sub> ), 1178 (C-N).	309

Tabla No. 6. Resumen de resultados de caracterización espectroscópica para los compuestos sintetizados.

<sup>a</sup> El compuesto no se aisló y como tal se sometió al siguiente paso de la ruta sintética.

**RESULTADOS DE LA SINTESIS DE :****10 Y 11**

COMPUESTO	DISOLVENTE DE RECRISTALIZACION	$\mu$ f °C	RENDIMIENTO %	Rf
7	METANOL	101-101.5	97.42	0.3690 <sup>I</sup>
8	b	b	95 <sup>c</sup>	0.3518 <sup>a</sup>
9	ETANOL/TOLUENO <sup>I</sup>	270-270.5	96.1	0.5360 <sup>m</sup>
10	HEXANO	104-105	8	0.6360 <sup>IV</sup>
11	HEXANO	115-116	24	0.7020 <sup>V</sup>

Tabla No.7. Resultados de la síntesis de 10 y 11.

<sup>a</sup> El compuesto no se aisla y como tal se somete al siguiente paso de la ruta sintética. <sup>I</sup> Rendimiento de la miel obtenida mediante la reducción química con cloruro estannoso. <sup>II</sup> Lavado con una mezcla de Etanol/tolueno (25/75). Sistemas de elución I Hexano, cloroformo, acetato de etilo. <sup>III</sup> 35/15. II=Cloroformo, metanol 90/10 con una gota de NH<sub>4</sub>OH, III Cloroformo, metanol 90/10 con una gota de ac. Acético, IV=Cloroformo, metanol 98/02 con una gota de NH<sub>4</sub>OH, V Cloroformo, metanol 95/05 con una gota de NH<sub>4</sub>OH.

COMPUESTO	RMN <sub>(CDCl<sub>3</sub>)</sub>	IR <sub>(cm<sup>-1</sup>)</sub>	EM <sub>(IR<sup>13</sup>→0)</sub>
7	9.01s(2H, NH <sub>2</sub> , int. cond. O), 3.03m(4H, 6', 2'), 1.675m (6H, 3', 4', 5')	3472 y 3342 (-NH <sub>2</sub> ), 2926-2802(C-H, alif.), 1560 y 1376 (-NO <sub>2</sub> ), 1224(N-C)	255
8	b	b	b
9	12.5sa(1H, int. cond. O, N-H), 3.35a(1H, S-H, int. con D <sub>2</sub> O), 2.8m(4H, 6', 2'), 1.6m (6H, 3', 4', 5')	3114-3060(N-H), 2932 y 2806(C-H, alif.), 2583 (S-H), 1478 (N=C-S)	267
10	3.62s(3H, NCH <sub>3</sub> ), 2.97m(4H, 6', 2'), 2.75s(3H, SCH <sub>3</sub> ), 1.77m (4H, 3', 5'), 1.59m(2H, 4')	1452 (N=S-C), 1410(S- CH <sub>3</sub> ), 1088 (C-N).	295
11	3.60s(3H, NCH <sub>3</sub> ), 2.94m(4H, 6', 2'), 2.77s(3H, SCH <sub>3</sub> ), 1.75m (4H, 3', 5'), 1.58m(2H, 4')	1476 (N=S-C), 1412(S- CH <sub>3</sub> ), 1178 (C-N).	295

Tabla No. 8. Resumen de resultados de caracterización espectroscópica para los compuestos sintetizados.

<sup>b</sup> El compuesto no se aisla y como tal se somete al siguiente paso de la ruta sintética.

## 10. DISCUSION DE RESULTADOS

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de los compuestos **5**, **6**, **10** y **11** de acuerdo a la ruta sintética presentada en el Esquema No. 1

La síntesis se inició con la obtención de **1** (4,5-dicloro-2-nitroanilina, materia prima necesaria para la obtención de los isómeros), mediante 2 rutas (Esquema No 2) En la primera se partió de 1,2,4-triclorobenceno comercial (**15**), que se sometió a una reacción de nitración con mezcla sulfonítrica obteniéndose 2,4,5-tricloronitrobenceno (**16**) con un rendimiento del 86.38%, este compuesto resultó tener un *pf* coincidente con el reportado. Cuando **16** se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica con hidróxido de amonio, en un reactor a alta presión y temperatura de 80-100°C, se obtuvo, después de 2 días **1**, acompañada de varios productos en un 88.17% de rendimiento crudo. Por recristalizaciones de etanol se obtuvo **1** puro en un 25.4% dando cristales anaranjados cuyo *Rf* y *pf* coincidieron con el estándar de la casa Aldrich, (Aldrich, 1997-1996).

Debido al bajo rendimiento en que se obtuvo (**1**) puro, es decir, con las características necesarias para continuar la ruta sintética y no siendo posible la optimización de su purificación se optó por sintetizarlo partiendo de la 3,4-dicloroanilina (**12**), la cual se acetiló cuantitativamente, obteniéndose 3,4-dicloroacetanilida (**13**) en un 98% de rendimiento; en *ccf* mostró una sola mancha por lo que no fue necesaria su purificación y se procedió a realizar su nitración lo que llevó a la formación de la 4,5-dicloro-2-nitroacetanilida (**14**) en un 87.7%. Recristalizado de Metanol/H<sub>2</sub>O presentó *pf* 119-121°C, coincidente con el reportado, 123-124°C, (Beilstein) (Los *pf* no están corregidos).

El siguiente paso fue el someter la 4,5-dicloro-2-nitroacetamida (**14**) a una hidrólisis alcalina para finalmente obtener **1** en forma de cristales color naranja con un rendimiento del 52.93%, el doble del que se obtuvo en la ruta anterior. En cef. mostro una sola mancha y pf. coincidentes con el estándar compuesto comercial Aldrich, (Aldrich, 1996-1997).

Los compuestos mencionados anteriormente fueron identificados únicamente mediante sus constantes físicas como son el pf y RI ya que se trata de compuestos conocidos y reportados en la literatura.

Posteriormente, siguiendo el Esquema No 1, el tratamiento de (**1**) con 4 equiv. de 4-metil-piperidina o con 4 equiv. de piperidina dio los productos de sustitución nucleofílica **2** y **7** respectivamente en muy buenos rendimientos (95.9%, 97.42%) y con alta pureza, por lo que solo se recrystalizó una pequeña porción para la determinación de sus constantes espectroscópicas. El exceso de las piperidinas fue necesario para neutralizar en parte al HCl liberado, y para desplazar el equilibrio hacia productos.

La obtención de estas nitroanilinas se comprobó por los espectros de IR (No. 1 y 16) dando las bandas características del grupo amino entre 3470-3442 y del grupo nitro 1558 y 1376  $\text{cm}^{-1}$ .

El espectro de RMN (No. 2) mostro un doblete a 1.0 ppm para el metilo de la 4-metil-piperidina y a 3.40-3.68, 2.50-2.85 y 1.26-1.9 multipletes correspondientes a los protones del sistema piperidinico sustituido en 4', en el caso de **2**, para **7** el espectro de RMN (No. 17) dio 2 multipletes a 3.03 y 1.675 ppm atribuibles a los protones de la piperidina.

La reducción de las nitroanilinas **2** y **7** se realizó primeramente en forma catalítica usando Pd/C al 10% como catalizador y etanol como disolvente, pero

esta reacción ocasionó una hidrogenólisis parcial dando como consecuencia rendimientos bajos en la obtención de los productos de ciclación **4** y **9**, por lo que la preparación de **3** y **8** se mejoró en cuanto a rendimiento y pureza llevando a cabo una reducción química con cloruro estannoso dihidratado. Ambas diaminas, 4-cloro-5-(4-metilpiperidinil)-1,2-fenilendiamina (**3**) y 4-cloro-5-(piperidinil)-1,2-fenilendiamina (**8**), no se aislaron debido a su gran inestabilidad, ya que tienden a oxidarse rápidamente, además las o-fenilendiaminas se obtuvieron en forma pura, e inmediatamente se continuó con la reacción de ciclación para formar los tioles correspondientes, por lo que no se reportaron sus constantes físicas y espectroscópicas (solo sus Rf's).

La síntesis de los tioles **4** y **9**, consistió en someter a **3** y **8** respectivamente, a una reacción de ciclación con bisulfuro de carbono y potasa en una mezcla de etanol/agua, bajo atmósfera de nitrógeno, para formar el xantato de etilo, entidad reactiva. A partir de **3** se obtuvo el 6-cloro-2-mercapto-5-(4-metilpiperidinil)benzimidazol (**4**) en un 86.15% de rendimiento. La purificación de **4** presentó problemas que se solucionaron mediante lavados con una mezcla Etanol/tolueno con rendimiento (76.3%), en comparación al 49% obtenido cuando se recrystalizó en Etanol/DMF. En el espectro IR (No **4**) se observó claramente la desaparición de las bandas  $3470\text{ cm}^{-1}$  y  $3346\text{ cm}^{-1}$  características del grupo amino así como la del grupo nitro  $1558$  y  $1376\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de RMN(No **5**) presentó dos singuletes a 12.5 y 3.30 ppm que integran para 1H e intercambiaron con  $\text{D}_2\text{O}$  correspondientes al NH y al SH respectivamente.

A partir de **8** se obtuvo el 6-cloro-2-mercapto-5-(piperidinil)benzimidazol (**9**) en un 96.1% de rendimiento, su purificación se realizó como en el caso anterior, es decir, por medio de lavados con una mezcla Etanol/tolueno

En el espectro de IR (No 19) no se observaron bandas para amino primaria ni para grupo (-NO<sub>2</sub>)

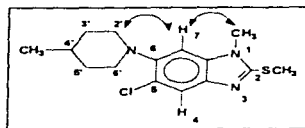
El espectro de RMN (No 20) mostró dos singuletes amplios que integraron para 1 protón e intercambian con D<sub>2</sub>O a 12.5 ppm para el N-H y a 3.3 para el SH, que corroboraron la estructura del 6-cloro-2-mercapto-5-(piperidinil)benzimidazol (**9**), además el M<sup>+</sup>:267 (No 21) coincide con el calculado

Los isómeros **5** y **6** (producto de la dimetilación del tiol **4**) siempre se obtuvieron en mezcla al tratar (**4**) con 2 equivalentes de potasa y 2 equivalentes de yoduro de potasio, acetona, bajo atmósfera de nitrógeno, sin embargo se logró realizar su síntesis en forma selectiva mediante la variación de las condiciones de reacción siendo que a -3°C-2°C/acetona se obtiene en mayor proporción **5** y a 75°C/etanol **6**, lo cual facilitó de manera considerable su separación

El isómero de menor R<sub>f</sub> (**5**), se obtuvo en un 72.7% de rendimiento de la reacción en acetona a -3°C-2°C, éste, se aisló de las aguas madres cuando la mezcla de reacción, se filtró para separar un sólido, el que correspondería a **6**, el isómero de mayor R<sub>f</sub>, en poca proporción (13.6%). **5** se resacristalizó de ciclohexano dando cristales blancos en forma de agujas que fundieron a 101.5-102.5 °C. La identificación de **5** se basó en los espectros de IR, RMN y EM, siendo muy importantes la RMN y la espectrometría de masas. El espectro de

RMN (No.8) presentó 2 singuletes que integran para 3 protones a 3.62 y 2.75 correspondientes a los metilos unidos a los átomos de nitrógeno y azufre respectivamente, así como también se observaron las señales características de la 4-metilpiperidina.

Para determinar la estructura de 5 y diferenciarla de su isómero 6 se recurrió al experimento NOESY (Efecto Nuclear Overhauser en 2 dimensiones) de RMN, espectro (No 11), donde se mostró claramente la correlación del protón en H7 (6.8 ppm) con los (-CH<sub>2</sub>) en 2' y 6' (3.3 y 2.6 ppm) del sistema de la 4-metilpiperidina y con el (-CH<sub>3</sub>) unido al átomo de nitrógeno de la posición 1 del anillo benzimidazólico como se esperaría para el isómero que tuviese el grupo 4-metilpiperidina en posición 6, de acuerdo con la siguiente Figura No.3.



**Figura No.3** Correlación de H en el experimento NOESY para 5.

La espectrometría de masas, Espectro No.10, dio un M<sup>+</sup> de 309, correspondiente al P.M. de 5, el cual también fue el pico base.

En la reacción de dimetilación a 75°C/etanol, se aisló el isómero de mayor R<sub>f</sub> correspondiente al isómero 6 con un rendimiento crudo del 40%. 3

veces mayor que el de la reacción a  $-3^{\circ}\text{C}$ /acetona, en las aguas madres también se encontró el isómero **5**, pero en este caso en menor proporción. El isómero **6** se reprecipitó de acetona dando cristales blancos que fundieron a  $162-163^{\circ}\text{C}$ . El espectro de RMN (No 13) presentó las 2 señales características que integran para 3 protones a 3.59 y 2.77 ppm, asignadas a los  $(-\text{CH}_2)$  unidos a los átomos de nitrógeno y azufre respectivamente.

Dado a que se tiene sin lugar a dudas determinada la estructura para el isómero de menor Rf (**5**) como la que guarda la relación 1,6 (metilo, 4-metilpiperidina), entonces la estructura para **6** será la que tenga el grupo 4-metilpiperidina en la posición 5.

Es importante hacer notar que en las reacciones de dimetilación a diferentes temperaturas, para la formación de **5** y **6** siempre se obtuvo la mezcla de isómeros, pero por la diferencia de solubilidades dada en el medio de reacción fue posible separarlos, más o menos puros, por filtración al vacío una vez terminada la síntesis.

En cuanto a la obtención de **10** y **11**, ésta se realizó mediante reacciones de dimetilación a  $-3^{\circ}\text{C}$ /acetona y a  $75^{\circ}\text{C}$ /etanol, para observar si se favorecía la formación de alguno de los isómeros e intentar purificarlos mediante reprecipitación fraccionada, como se hizo con el par de isómeros anteriores, pero al llevar a cabo estas reacciones siempre se dio la obtención de la mezcla de isómeros, en proporciones equivalentes y sin poder separarlos de manera eficiente por medio de reprecipitación fraccionada, ya que únicamente se obtuvo por reprecipitación de acetonitrilo, en muy bajo rendimiento, el isómero **11**; por lo que se tuvo que recurrir a la Cromatografía en Columna Flash, según



la metodología reportada, (Still *et al.*, 1978), siendo así la forma en que se logró la separación de ambos isómeros

El isómero de mayor  $R_f$  correspondió a la estructura de **II** que se separó en la columna con un 24% de rendimiento; se recrystalizó de hexano dando cristales blancos que fundieron a 115-116°C. El espectro de IR (No 27) dio bandas a 1476  $\text{cm}^{-1}$  para la unión N-C-S y 1412  $\text{cm}^{-1}$  para el S-CH<sub>3</sub>; el espectro de RMN (No 28) mostro 2 singuletes que integran para 3 protones a 3.6 ppm y a 2.77 ppm para N-CH<sub>3</sub> y S-CH<sub>3</sub> respectivamente. Con el experimento NOESY de RMN se determinó la posición del grupo piperidinio, ya que en el espectro (No 31) se observó la correlación del protón en H7 (7.25ppm) con los del grupo metilo unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 (3.6 ppm) únicamente, así como la del protón en H4 (7.38ppm) con los (-CH<sub>2</sub>) en 2' y 6' (2.94ppm) de la piperidina solamente, por lo que **II** correspondió a la estructura del 6-cloro-1-metil-2-metilio-5-(piperidinio)benzimidazol, que guarda relación 1,5 con respecto al metilo sobre N y a la posición del grupo piperidinio. Como se muestra en la Figura No 4

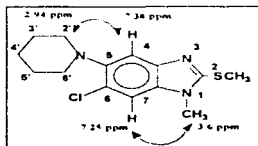
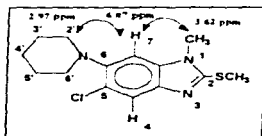


Figura No.4 Correlación de H en el experimento NOESY para **II**.

En el caso del isomero **10**, el de menor *R<sub>f</sub>*, se obtuvo de la columna con un pobre rendimiento (6%) pero suficiente para tenerlo en forma pura y caracterizarlo, recristalizado de hexano dio agujas blancas con *pf* 104-105°C. El espectro de RMN No 23 mostró los 2 singuletes que integraron para 3 protones a 3.62 ppm y a 2.75 ppm para N-CH<sub>3</sub> y S-CH<sub>3</sub> respectivamente. Con el experimento NOESY de RMN No 26, se mostró claramente la correlación del protón H7 (6.87 ppm) con los (-CH<sub>2</sub>) en 2' y 6' (2.97 ppm) del grupo piperidino y al mismo tiempo con el -CH<sub>3</sub> (3.62 ppm) unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 del anillo benzimidazólico, por lo tanto **10**, correspondió como se esperaba a la estructura del 5-cloro-1-metil-2-metilio-6-(piperidino)benzimidazol, con una relación 1,6 con respecto al metilo sobre N y a la posición del grupo piperidino, tal como se muestra en la Figura No.5.



**Figura No.5** Correlación de H en el experimento NOESY para **10**.

Para todos los isómeros **5**, **6**, **10** y **11**, el *M<sup>+</sup>*, en la espectrometría de masas coincidió con el peso molecular calculado.

**11. CONCLUSIONES**

1. Se optimizó en forma considerable la síntesis en el laboratorio de la 4,5-dicloro-2-nitroanilina, materia prima (Vendida por Aldrich a un alto costo), empleada para sintetizar no tan sólo **5**, **6**, **10** y **11**, sino también un gran número de compuestos derivados del Triclabendazol.
2. Las reducciones del grupo nitro de los compuestos **2** y **7**, para obtener las o-fenilendiaminas correspondientes dieron mejores resultados en rendimiento y pureza cuando se realizaron usando cloruro estanoso dihidratado.
3. Los rendimientos obtenidos de los intermediarios de cada ruta sintética realizada fueron buenos debido a que se encontraron entre el 86 y 97%.
4. Se obtuvieron y separaron los 2 pares de isómeros, **5**, **6** y **10**, **11**, análogos al Triclabendazol, diseñados como posibles antihelmínticos y particularmente fasciolicidas, quedando por realizar, las pruebas biológicas.
5. Los isómeros **5** y **6** se purificaron y separaron eficientemente por recristalización fraccionada, pero en el caso de **10** y **11** se logró hacerlo mediante Cromatografía en Columna Flash con muy bajos rendimientos.
6. La información dada por el experimento NOESY de RMN fue indispensable para identificar a cada uno de los isómeros.
7. Después de este trabajo de tesis, se adquirió experiencia en las técnicas del laboratorio así como en la interpretación de espectros, en el área de la investigación para el diseño y síntesis de nuevos compuestos con interés farmacéutico tanto de uso veterinario como humano.

**12. BIBLIOGRAFIA**

- 1 Apt, W.; Aguilera, X.; Vega, F.; Miranda, C.; Zulantay, I.; Pérez, C.; Garbor, M.; Apt, P.; Treatment of Human Chronic Fascioliasis With Triclabendazole: Drug Efficacy And Serologic Response.; *Am.J.Trop. Med. Hig.*, **1995**, 52(6),532-535
- 2 Beard, C.C.; Pat. USA. 4086235, Otorgada Syntex, USA, (1990).
- 3 Beilstein Organische Chemie. Band. XII,pp 626.
- 4 Beilstein Organische Chemie. Band. XII,pp 734.
- 5 Berasain, P.; Goñi, F.; McGongle, S.; Dowd, A.; Dalton, J.P.; Frangionet, B.; Carmona, C.; Proteinases secreted by *Fasciola hepatica* degrade extracelullar matrix and basement membrane components.; *J. of Parasitology.*, Feb. **1997**, 83, 1-5.
- 6 Boray, J. C.;Crowfoot, P. D.; Strong, M. B.;Schellenbaum, M.; Vonorelli, M.; Sarasin, G.;Allison, J.R.; Treatment of immature and mature *Fasciola hepatica* infections in sheep with Triclabendazole, *Vet. Rec.*, **1983**, 113, 315-317
- 7 Borchert, A. *Parasitología Veterinaria*; Acricbia :Zaragoza, 1981 ;Capítulo 2, pp. 56-81.
- 8 Campbell, C.W.; The chemotherapy of parasitic infections; *J. Parasit.*, **1986**, 72, 45-61.
- 9 Catálogo Aldrich; 1996-1997; pp. 1451.
10. Catálogo Aldrich; 1996-1997; pp.492.
11. Ciba Geigy, patente Belga No. 865870 (1978), correspondiente a patente EUA No.4, 197307 (1980).

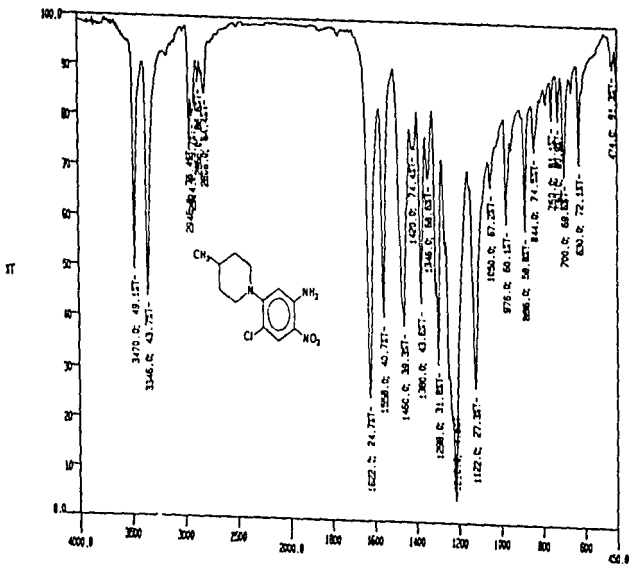
12. Constantino, C F , Patogenia de la Fasciolosis hepatica , *Primer Curso Teórico-Práctico de Parasitosis más frecuentes y su Patogenia*, FMVYZ, UNAM ;15-17 julio-1992, pp 42-46
13. Del Villar, M R I , Guzmán, V M , Tesis de licenciatura, Síntesis de Nuevas Carboxamidas Benzimidazólicas con Potencial Actividad Antihelmíntica, FES-Z-UNAM, México, D F , 1996.
14. Encinas G R , Quiroz, R H , Guerero, M C , Ochoa, G P ; Frecuencia de Fasciolosis hepática e Impacto Económico en Bovinos Sacrificados en Ferrería, México, D F , *Veterinaria México*, 1989, 20, 423-425.
15. Harvey, A R , Champe, C P , Mycek, J. M. ; Gertner, B.S. ; Perper, M M *Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology*, J B.Lippincott Company USA ,Philadelphia, 1992 , Capítulo 35
16. Hernandez, C.M.A. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas (Farmacia Química Farmacéutica) UNAM México, 1990.
17. Herrera, R D . Control Químico de las Helminthiasis en Rumiantes, Presentado en el Cielo de Conferencias Parasitológicas en Memoriam del Dr. Antonio Acevedo Hdz. , FMVYZ, UNAM, 11-13-Mayo-1992, pp. 202-207.
18. Horton, R.J., Benzimidazoles in a Wormy World, *Parasitology Today*, 1990, 6, 105-115.
19. Islip, P.J. , *Burger's Medicinal Chemistry*, Manfre E. Wolff, ed., John Wiley & Sons :N.Y., 1981, Capítulo 21.
20. Levine, N.D. ; *Tratado de Parasitología Veterinaria* ; Acribia : Zaragoza, 1978, Capítulos :7,9 y12
21. Milian, S.F. ; Pronóstico Médico y Económico., *Fasciolosis, Vol. Conmemorativo*, Flores Raúl ,Quiroz Héctor , Ibarra Froylán, eds, UNAM, FAC-MVYZ ; 1986, pp. 310-328.

22. Nájera, F.R.A., *Fasciolosis: Zoonosis Parasitarias (Memorias)*, Acevedo Antonio, ed. UNAM-FAC-MVYZ, 1982, pp. 236-242.
23. Nakanishi, K., *Infrared Absorption Spectroscopy*, 1982, 2a ed., Holden Day, San Francisco.
24. Overend, D.J., Bowen, F.L., Resistance of *Fasciola hepatica* to Triclabendazole, *Australian Veterinary Journal*, 1995, 72, 275-276.
25. Quiroz, R.H., Ciclo Biológico y Epidemiológico de la Fasciolosis, *Primer Curso Teórico-Práctico de Parasitosis más frecuentes y su Patogenia*, FMVYZ, UNAM; 15-17 julio-1992, pp. 28-41.
26. Quiroz, R.H., Importancia de registros en el control de *Fasciola hepatica*, *Memorias del XVI Congreso Nacional de Buiatria*, Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios especialistas en Bovinos A.C., México, Ver., 8-10 Agosto- 1991, pp. 102-105.
27. Quiroz, R.H., Fasciolosis en Animales Domésticos, *Zoonosis parasitarias*, (Memorias) Acevedo Antonio, ed. UNAM-FAC MVYZ, 1991, pp. 56-59.
28. Quiroz, R.H., *Parasitología y Enfermedades Parasitarias de Animales Domésticos*; Limusa, UTEHA México, D.F., 1994; Capítulos 9 y 17.
29. Sharma, S., Design of New Drugs for Helminth Diseases: Lead Optimization in Benzimidazoles *Advances in Drug Research*, (1994); 25, 103-172.
30. Soulsby, E.J.L., *Parasitología y Enfermedades Parasitarias en los Animales Domésticos*; Interamericana México, D.F., 1998; Capítulo 1, pp. 3.
31. Still, C.W.; Kahn, M.; Mitra, A., Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution, *J. Org. Chem.*, 1978; 43, 2923-2925.
32. Taylor, M.; Bovine Anthelmintics: a overview of current thinking, *Veterinary Practice*, Feb. 1996, pp. 7-8.

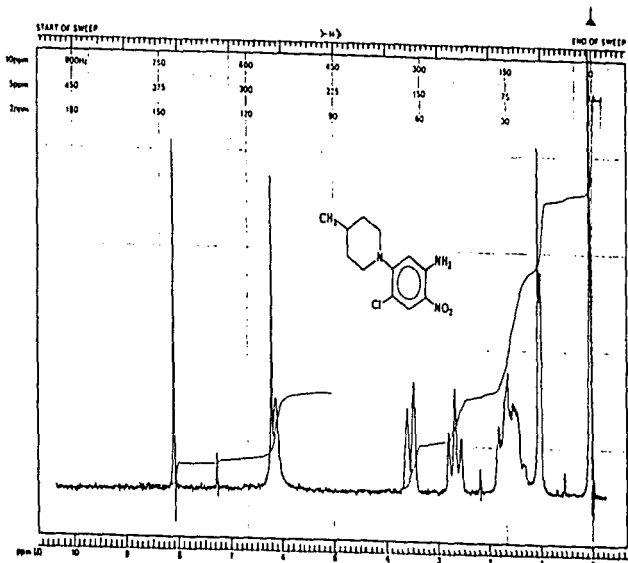
33. The Aldrich Library of IR Spectra, 1977, 2a ed., Charles J. Pouchet editor, Aldrich Chemical Company, 3.
34. The Aldrich Library of RMN Spectra, 1982, 2a ed., Charles J. Pouchet editor, Aldrich Chemical Company, 2.
35. Turner, K.; Armour, J.; Richards, R.J., Antihelmintic efficacy of Triclabendazole against *Fasciola hepatica* in sheep, *Vet Rec*, 1984, 114, 41-42.
36. Urquhart, G.M., *Veterinary Parasitology*, Scotland, 1987, pp. 261-264 (20)
37. Wessely, K.; Reischig, L.; Heinerman, M.; Stempka, R.: Human fascioliasis treated with triclabendazole for the first time. *Transactions of the Royal Society Of Trop. Med Hyg* 1988, 82, 743-745.

## **13. ESPECTROS**



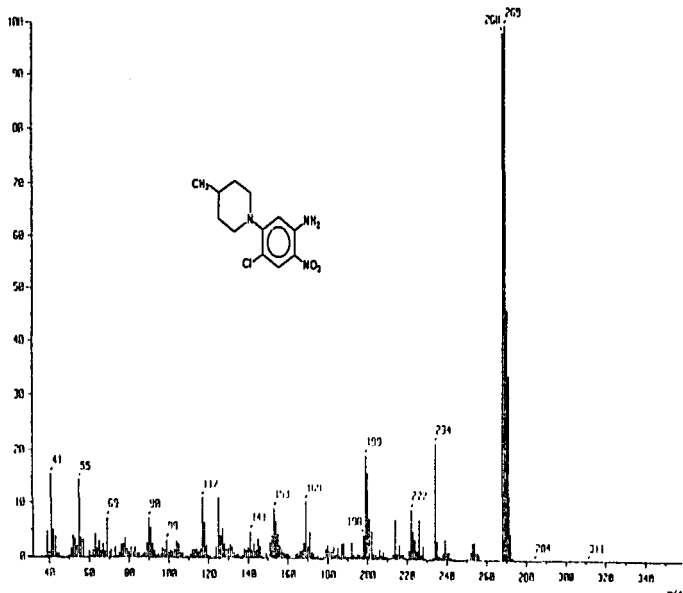


ESQUEMA No.1. IR: 4-CLORO-5-(4-METILPIPERIDINI)-2-NITROANILINA (2)



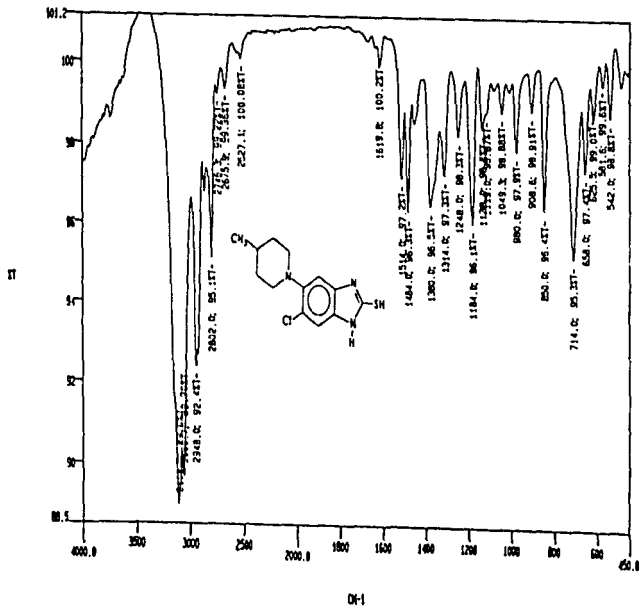
ESQUEMA No.2 <sup>13</sup>RMN: 4-CLORO-5-(4-METILPIPERIDINIL)-2-NITROANILINA (2)

ESPECTROS

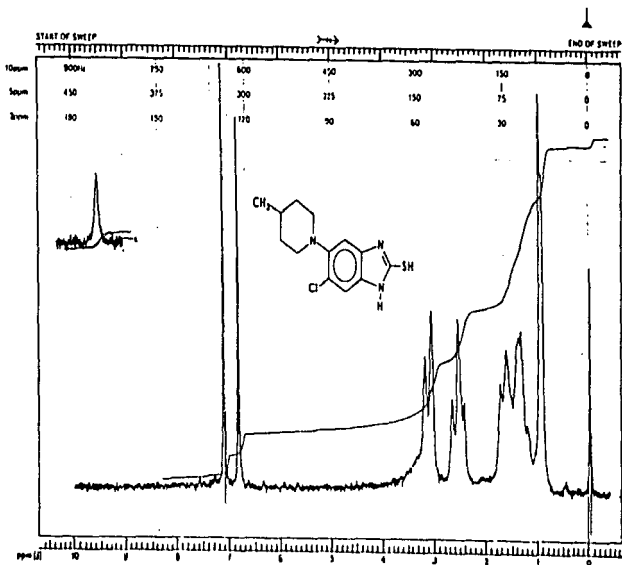


ESQUEMA No.3, MASAS: 4-CLORO-5-(4-METILPIPERIDINIL)-2-NITROANILINA (2)

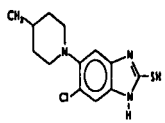
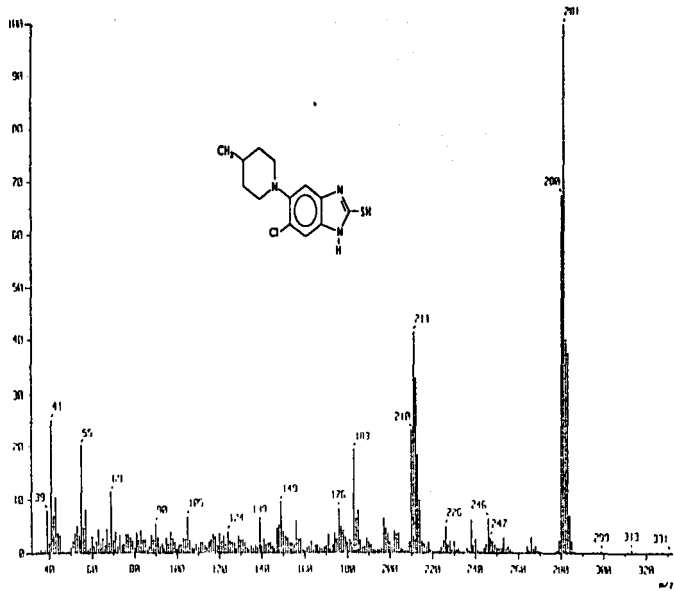
ESPECTROS



ESQUEMA No.4. IR: 6-CLORO-2-MERCAPTO-5-(4-METILPIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (4)

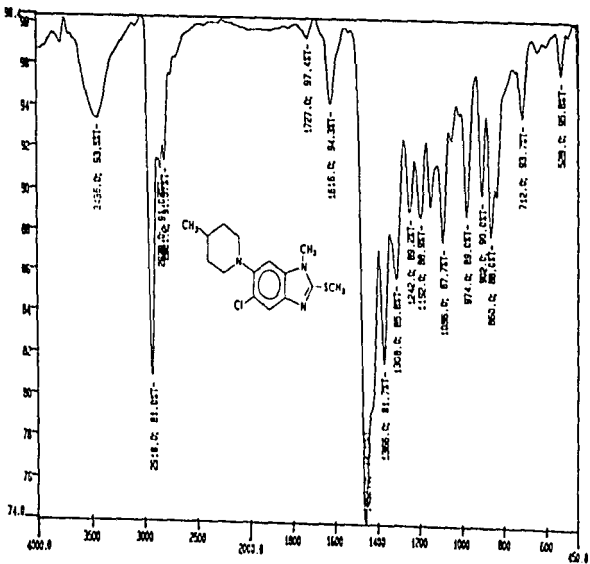


ESPECTROS



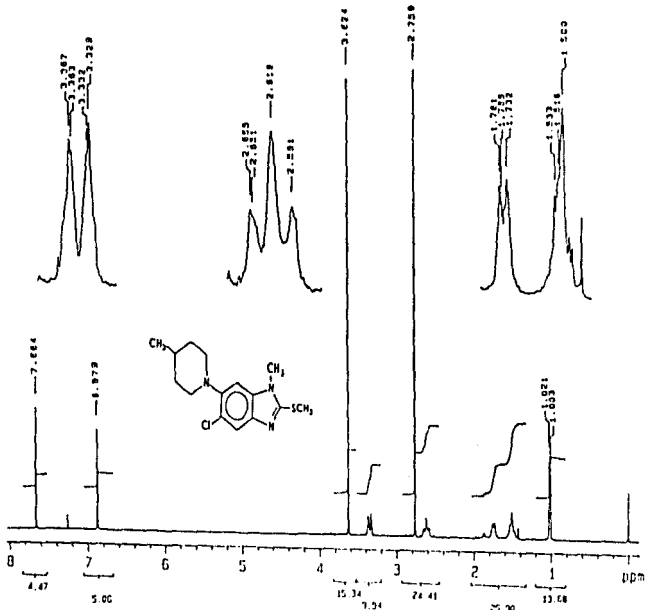
ESPECTROS

ESQUEMA No.6. MASAS: 6-CLORO-2-MERCAPTO-5-(4-METILPIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (4)



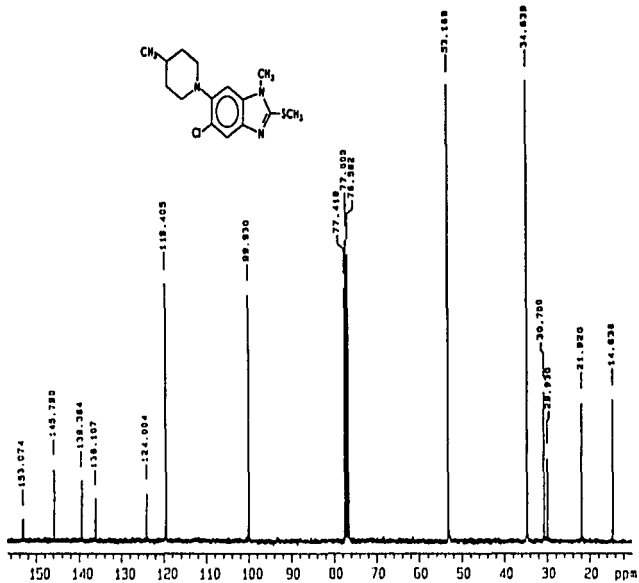
CH-1

ESQUEMA No.7. IR: 5-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-6-(4-METILPIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (5)

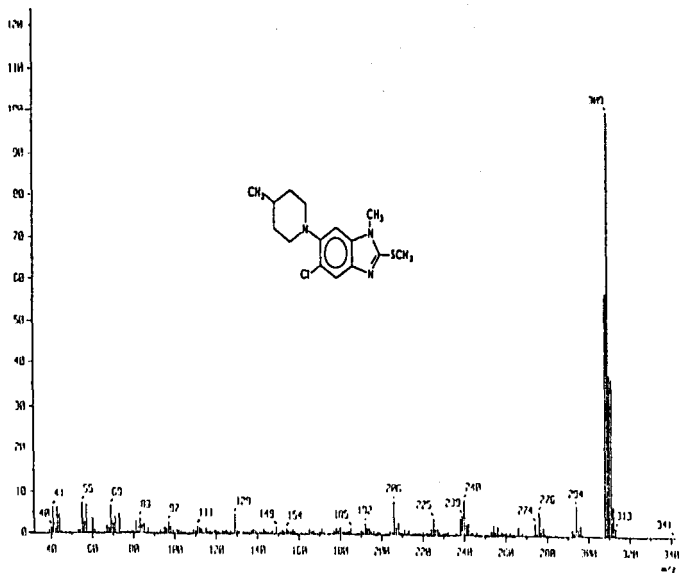


ESQUEMA No.8. <sup>13</sup>RMN: 5-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-6-(4-METILPIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (5)

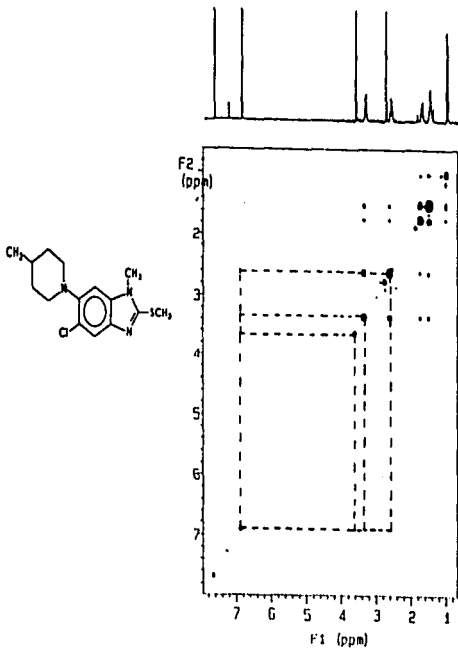


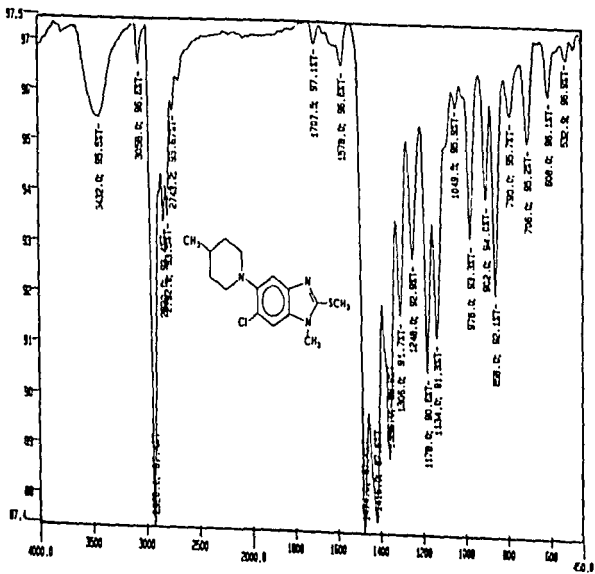


ESQUEMA No.9. <sup>13</sup>RMN: 5-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-6-(4-METILPIPERIDINIL)BENZIMIDAZOL (5)

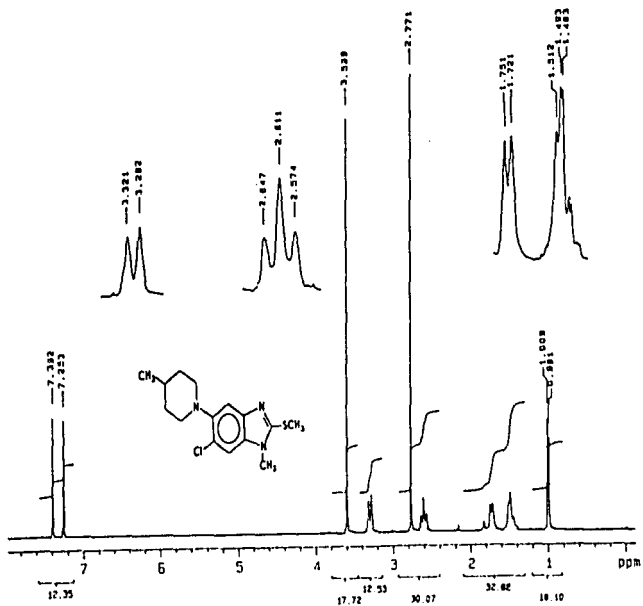


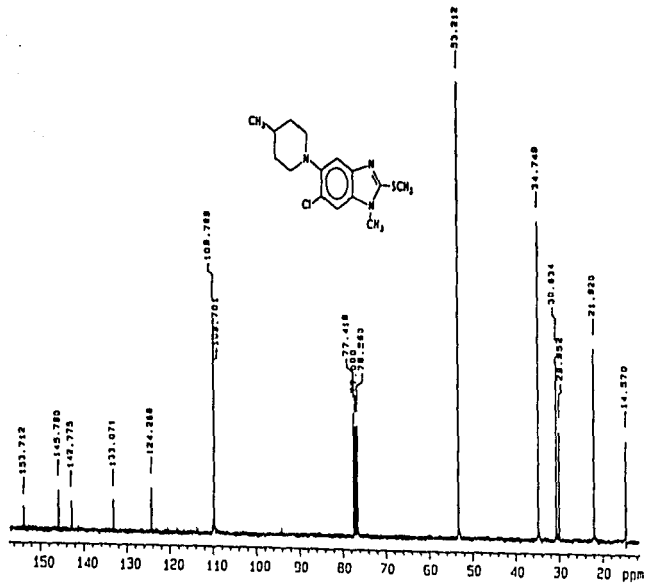
ESQUEMA No.10. MASAS: 5-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-6-(4-METILPIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (5)

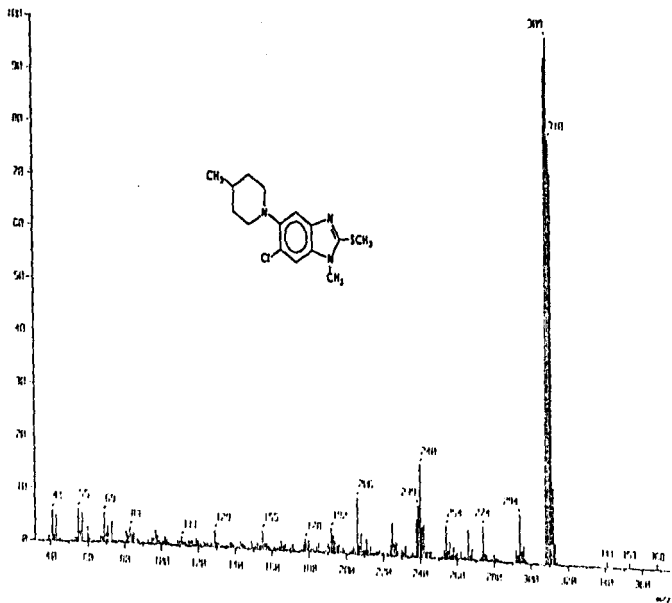
ESQUEMA No.11.  $^1\text{H}$ RMN(NOESY): 5-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-6-(4-METILPIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (5)



ESQUEMA No.12. IR: 6-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-5-(4-METILPIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (6)

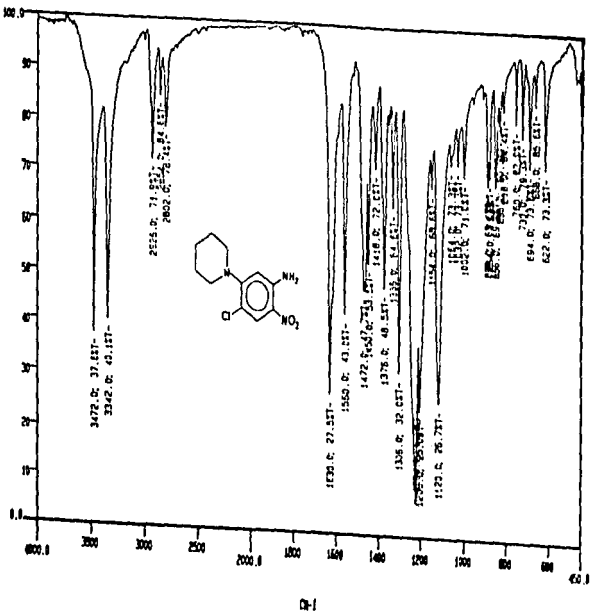
ESQUEMA No.13.  $^1\text{H}$ RMN: 6-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-5-(4-METILPIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (6)

ESQUEMA No.14. <sup>13</sup>RMN: 6-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-5-(4-METILPIPERIDINIL)BENZIMIDAZOL (6)



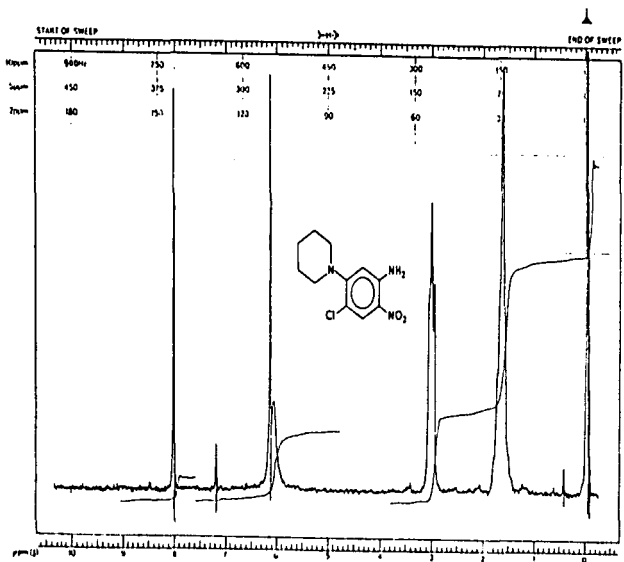
ESPECTROS

ESQUEMA No.15. MASAS: 6-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-5-(4-METILPIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (6)



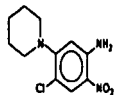
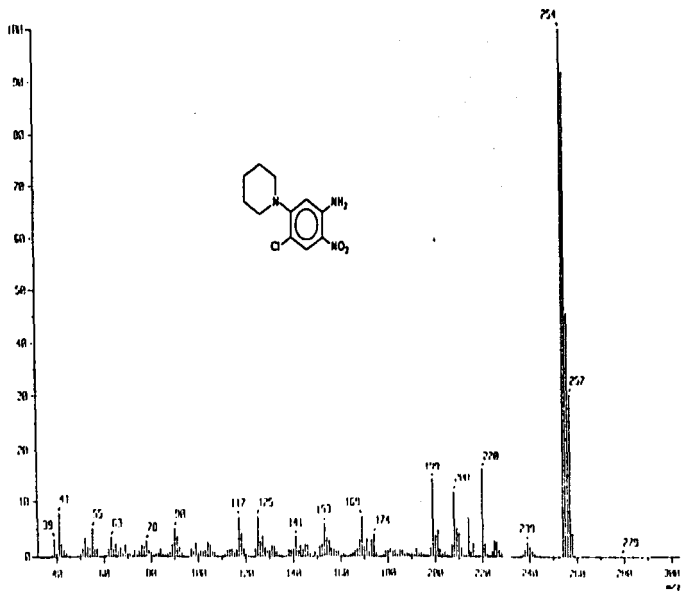
ESQUEMA No.16. IR: 4-CLORO-5-(PIPERIDINIL)-2-NITROANILINA (7)





ESQUEMA No.17. <sup>1</sup>H RMN: 4-CLORO-5-(PIPERIDINI)-2-NITROANILINA (7)

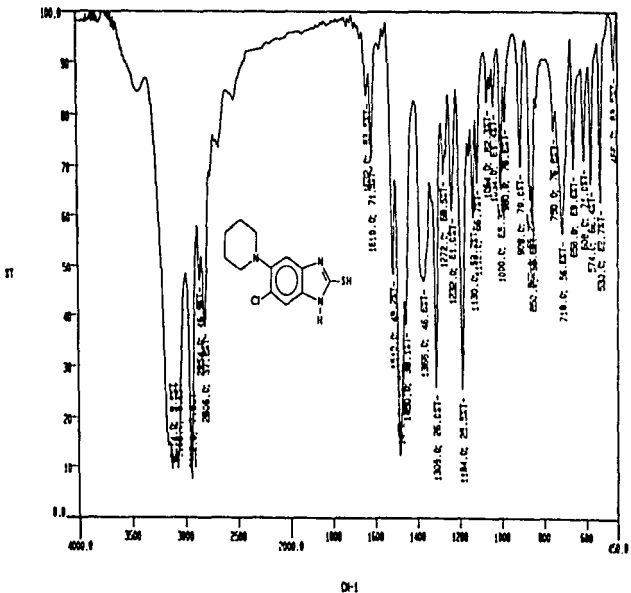
ESPECTROS



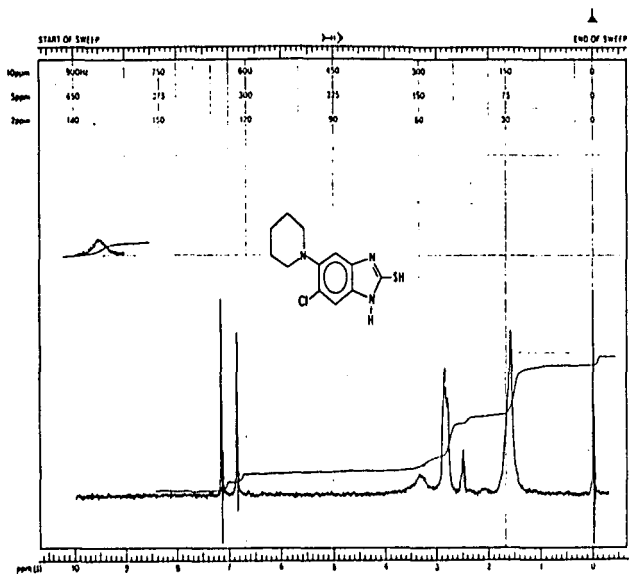
ESQUEMA No.18. MASAS: 4-CLORO-5-(PIPERIDINIL)-2-NITROANILINA (7)

ESPECTROS

ESPECTROS

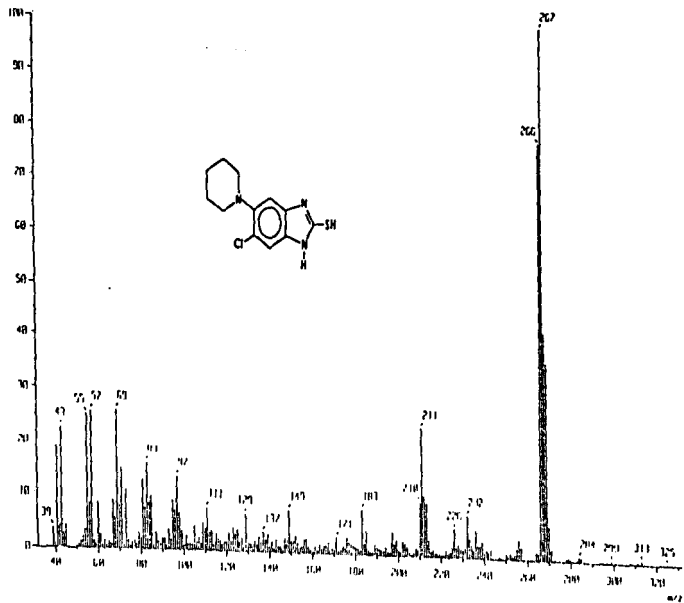


ESQUEMA No.19. IR: 6-CLORO-2-MERCAPTO-5-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (9)



ESQUEMA No.20. <sup>13</sup>RMN: 6-CLORO-2-MERCAPTO-5-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (9)

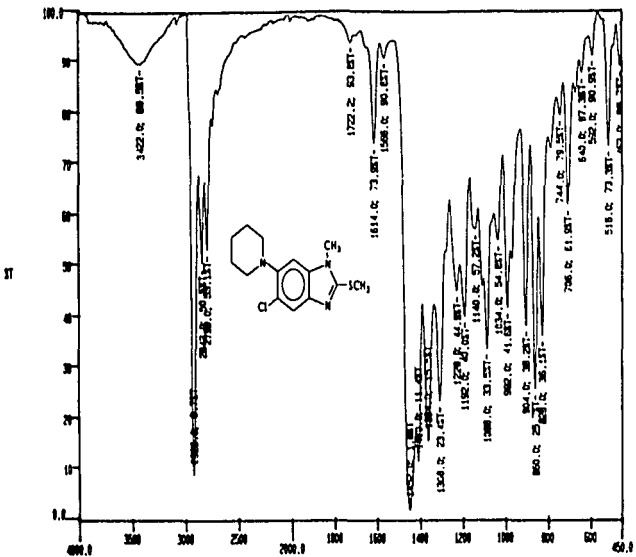
ESPECTROS



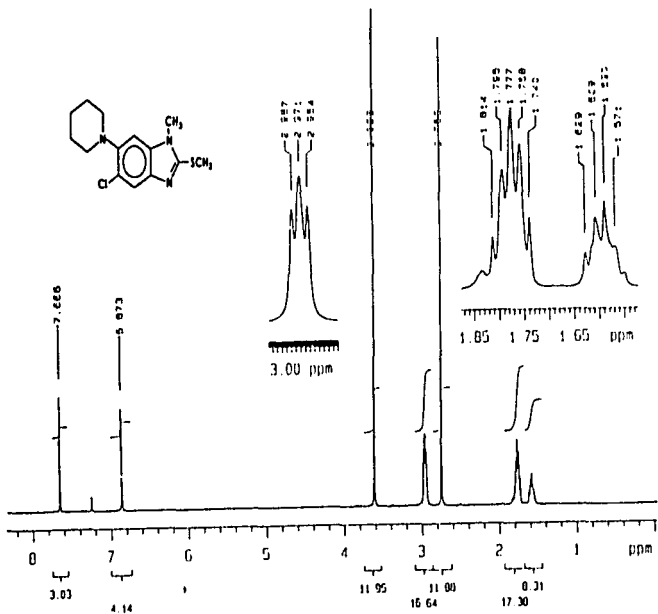
ESQUEMA No.21. MASAS: 6-CLORO-2-MERCAPTO-5-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (9)

ESPECTROS

ESPECTROS

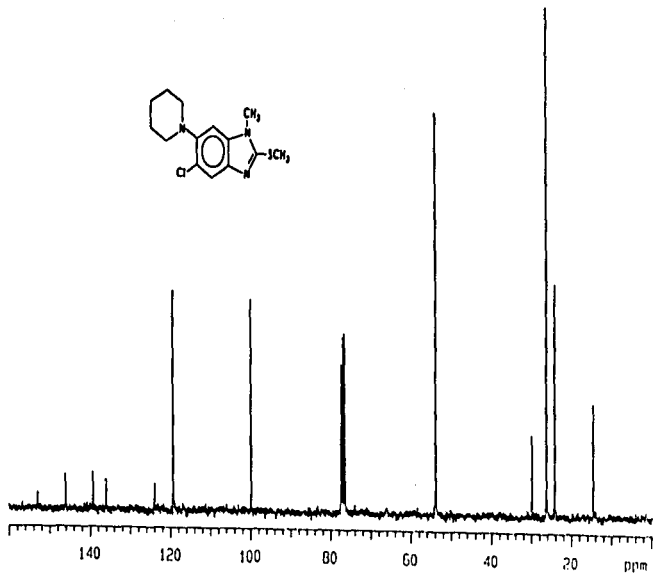


ESQUEMA No.22. IR: 5-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-6-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (10)

ESQUEMA No.23. <sup>1</sup>H RMN: 5-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-6-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (10)

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

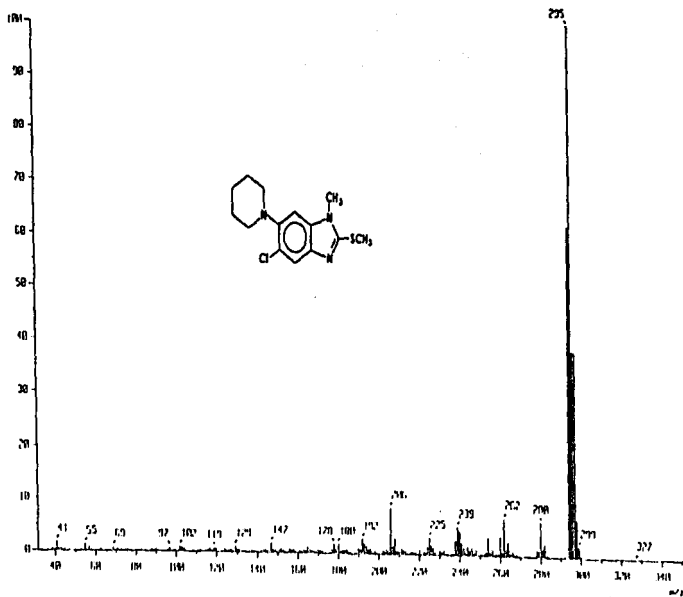
79



ESQUEMA No.24.  $^{13}\text{C}$ RMN: 5-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-4-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (10)

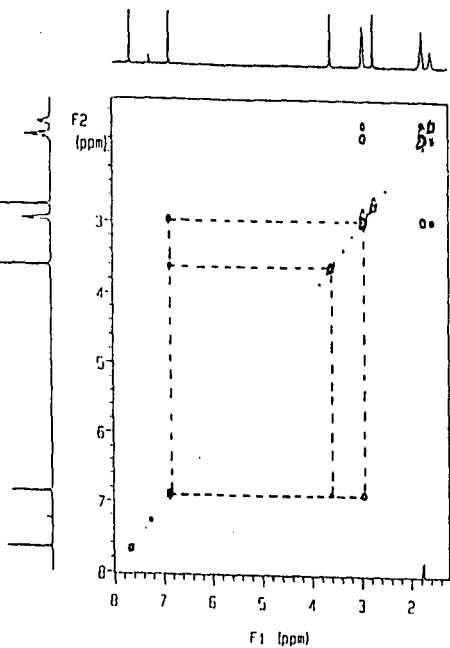
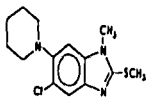
ESPECTROS



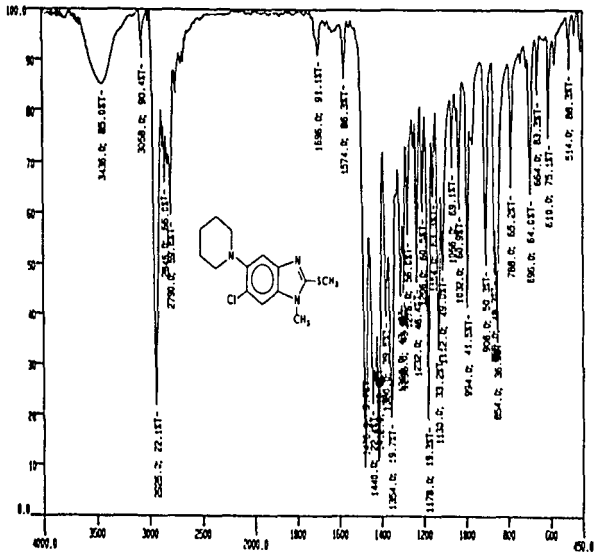


ESPECTROS

ESQUEMA No.25. MASAS: 5-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-6-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (10)

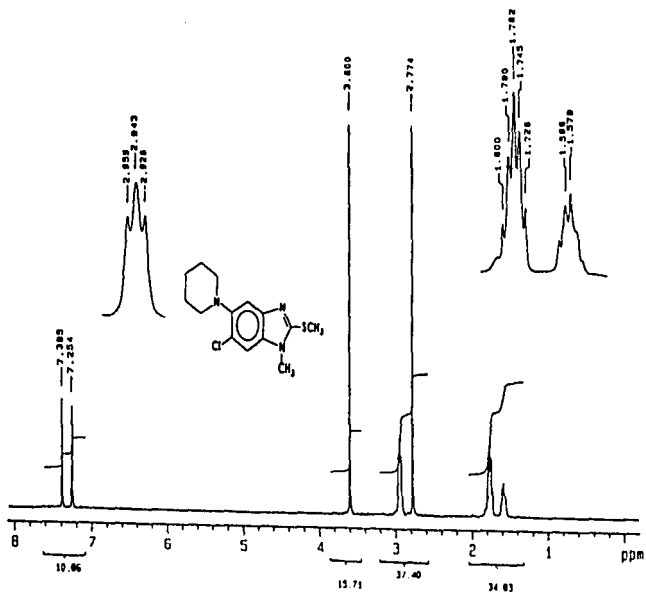


ESQUEMA No.26.  $^1\text{H}$ RMN(NOESY): 5-CLORO-1-METIL-3-METILTIO-4-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (10)



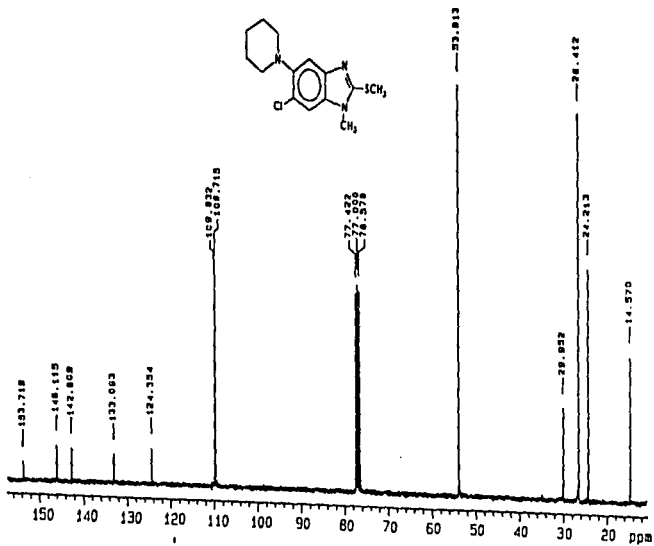
D-1

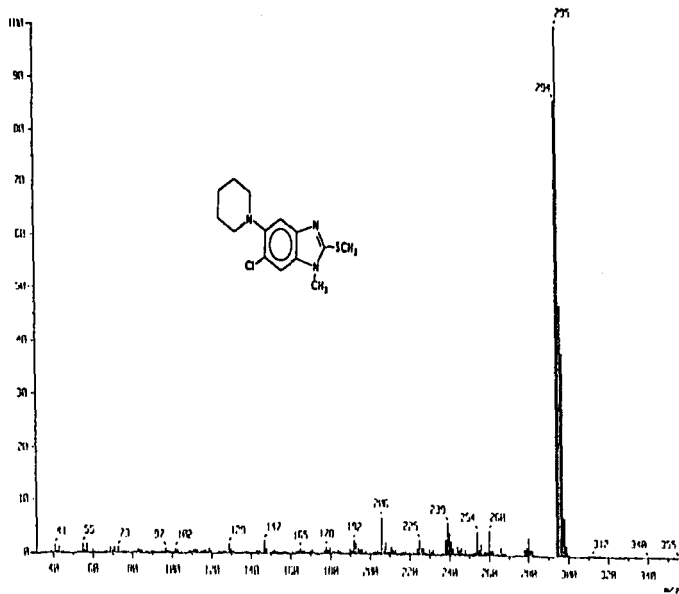
ESQUEMA No.27. [R: 6-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-5-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (II)]



ESQUEMA No.28.  $^1\text{H NMR}$ : 6-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-5-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (II)

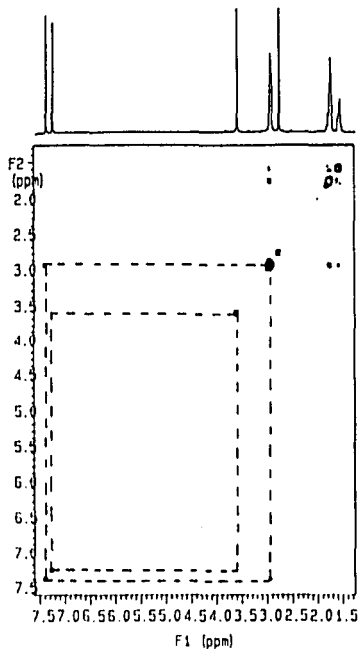
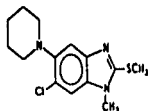
ESPECTROS

ESQUEMA No.29.  $^{13}\text{C}$  RMN: 6-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-5-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (11)



ESPECTROS

ESQUEMA No.30. MASAS: 6-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-5-(PIPERIDINIL)BENCIMIDAZOL (11)



ESPECTROS

ESQUEMA No.31. <sup>1</sup>H RMN (NOESY): 6-CLORO-1-METIL-2-METILTIO-5-(PIPERIDINIL)BENZIMIDAZOL (11)