

73



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DEL 5-CLORO-6-(2,3-  
DICLOROFENOXI)-2-TRIFLUOROMETIL-  
1H-BENCIMIDAZOL, ANALOGO DEL  
TRICLABENDAZOL, CON POTENCIAL  
ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

RICARDO LOPEZ GONZALEZ



MEXICO, D. F.



2001

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

290079



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:** Dra. Yolanda Caballero Arroyo

**VOCAL:** Dr. Rafael Castillo Bocanegra

**SECRETARIO** Q. Andrés Guillermo Martínez Casas

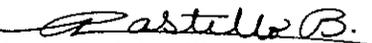
**1 er. SUPLENTE** Q.F.B. Maité Astigarraga Zavaleta

**2 do. SUPLENTE** Q. Lino Joel Reyes Trejo

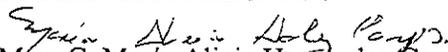
**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

LAB. 122 DEPARTAMENTO DE FARMACIA, DIVISION BIOQUIMICA  
Y FARMACIA, FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.

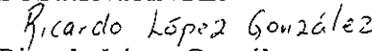
**ASESOR DE TESIS:**

  
Dr. Rafael Castillo Bocanegra

**SUPERVISOR TECNICO:**

  
M en C. María Alicia Hernández Campos

**SUSTENTANTE:**

  
Ricardo López González

A mis padres, gracias por todo el sacrificio realizado durante la carrera, y la conclusión de esta tesis es la mejor muestra de gratitud.

A Zeus, hemos aprendido mutuamente a través de estos años, que la única vía para alcanzar los objetivos es el trabajo, espero te resulte un gran motivador esta tesis.

Al Doctor Castillo y la Maestra Alicia, sin su dirección hubiera sido muy difícil lograrlo.

A todos mis amigos, porque durante la carrera fueron mi familia adoptiva, y aprendí que es más sencillo ayudarse unos a otros para obtener ese bien común.

A Mariano y Jaime (Avon), por ser flexibles conmigo y permitirme el tiempo que necesitaba para finalizar la tesis.

A Yadira y al ser especial, quienes son incentivo adicional en el plan de vida.

## INDICE

RESUMEN	A
1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Bases para el diseño del análogo del Triclabendazol	3
2.2 Generalidades sobre bencimidazoles	3
2.3 Síntesis de bencimidazoles	7
2.3.1 Síntesis del Triclabendazol	7
2.3.1.1 Síntesis del Triclabendazol según el método patentado por Gally et al	7
2.3.1.2 Síntesis del Triclabendazol según el método de Iddon et al	9
2.3.2 Síntesis de 2-(trifluorometil)bencimidazoles	10
2.3.2.1 Por reacción de Phillips	10
2.3.2.2 Por hidrogenación catalítica de 2-nitro(trifluorometil)acetanilidas	10
3. OBJETIVOS	11
3.1 Planteamiento del problema	11
3.2 Objetivos	11
3.3 Hipótesis	11
4. PARTE EXPERIMENTAL	11
4.1 Instrumentación	11
4.2 Cromatografía	12
4.3 Material y métodos	12
3,4-Dicloroacetanilida (2)	15
4,5-Dicloro-2-nitroacetanilida (3)	15
4,5-Dicloro-2-nitroanilina (4)	16
4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-2-nitroanilina (5)	17
4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)- <i>o</i> -fenilendiamina (6)	17
5-Cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (7)	18
5. RESULTADOS Y DISCUSION	19
5.1 Selección de la ruta de síntesis	19
5.2 Síntesis de 3,4-Dicloroacetanilida (2)	19
5.3 Síntesis de 4,5-Dicloro-2-nitroacetanilida (3)	20
5.4 Síntesis de 4,5-Dicloro-2-nitroanilina (4)	20
5.5 Síntesis de 4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-2-nitroanilina (5)	20
5.6 Síntesis de 4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)- <i>o</i> -fenilendiamina (6)	21
5.7 Síntesis de 5-Cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol	21
6. ESPECTROS	24
7. CONCLUSIONES Y EXPECTATIVAS	36
8. BIBLIOGRAFIA	38

## RESUMEN.

En esta tesis se describe el trabajo realizado en la síntesis de 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1-*H*-bencimidazol, un análogo del fasciolicida Triclabendazol.

El proceso sintético inició a partir de la 3,4-Dicloroanilina comercial (**1**), la cual se suspendió en ácido acético y trató con anhídrido acético para dar la 3,4-Dicloroacetanilida (**2**). La nitración de ésta con mezcla sulfonítrica en frío llevó a la obtención de la 4,5-Dicloro-2-nitroacetanilida (**3**); la cual, por hidrólisis con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. en caliente, permitió obtener la 4,5-Dicloro-2-nitroanilina (**4**). Posteriormente, **4** se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica aromática en presencia de 2,3-Diclorofenol, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y DMF a 115°C. El producto de reacción, la 4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-2-nitroanilina (**5**), se redujo con H<sub>2</sub>, Ni Ranney al 10% en etanol-acetato de etilo (2:1) y dio 4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1,2-fenilendiamina (**6**), la cual no se aisló, sino que se ciclocondensó inmediatamente con anhídrido trifluoroacético en diglima caliente para obtener el 5-Cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-trifluorometil-1-*H*-bencimidazol (**7**).

Todos los compuestos preparados se obtuvieron con buenos rendimientos y pureza. Para la caracterización, cada compuesto se purificó por recristalización. Los datos espectroscópicos de IR y RMN <sup>1</sup>H, al igual que los espectrométricos fueron concordantes con las estructuras de los compuestos obtenidos.

## I. INTRODUCCION

La *Fasciola hepatica* persiste todavía como el helminto parásito más importante en la ganadería en muchos países del mundo, aunque no iguala la significancia colectiva de los nematodos.<sup>1</sup> Su contraparte en los países tropicales es la *Fasciola gigantica*.

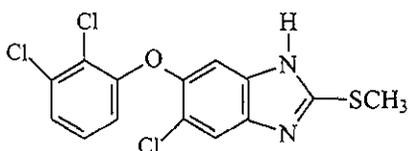
La enfermedad originada por estos trematodos, la fasciolosis, es causante de grandes pérdidas económicas en la cría de ganado vacuno, ovino y caprino.<sup>2-4</sup> Las pérdidas se deben a casos de muerte; en disminución de producción de carne, leche y lana; en hígados contaminados que no se pueden consumir; y en efectos secundarios sobre la fertilidad, entre otros.

La fasciolosis, causada tanto por *Fasciola hepatica* como por *Fasciola gigantica*, también puede darse en humanos,<sup>5</sup> ocasionalmente causando epidemias en gran escala que involucran cientos de personas.<sup>6</sup>

Una estrategia efectiva para el control de la fasciolosis se basa en el uso de fármacos (fasciolicidas),<sup>1,7,8</sup> los cuales son efectivos para ambas especies de fasciola.<sup>9</sup>

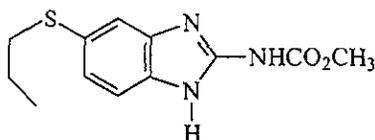
Por seguridad y eficacia, el fármaco de elección para el tratamiento de la fasciolosis en humanos es el triclabendazol, sin embargo, la eficacia depende en parte de la susceptibilidad del organismo a la naturaleza del fármaco.<sup>1,10-12</sup>

El Triclabendazol es un derivado del bencimidazol creado por Gallay y colaboradores en el año de 1978 para la compañía suiza Ciba-Geigy.<sup>13</sup>



TRICLABENDAZOL

Estructuralmente, este compuesto difiere de los bencimidazol carbamatos, como el Albendazol, en ser un bencimidazol trisustituido; con un grupo metílico en la posición 2, un grupo 2,3-diclorofenoxy en la posición 5 (6) y un grupo cloro en la posición 6 (5).



Albendazol, un bencimidazol carbamato

Este patrón de sustitución del Triclabendazol le confiere a la molécula mayor liposolubilidad que los bencimidazol carbamatos, de tal manera que el Triclabendazol se

absorbe bien, y al igual que el Albendazol, el Triclabendazol se oxida a sulfóxido una vez absorbido.<sup>14,15</sup>

El Triclabendazol es efectivo contra los estadios inmaduros y adultos de la fasciola.<sup>16-18</sup> A dosis de 5 mg/Kg de peso, el triclabendazol tiene una eficacia de 92-98% para remover fasciolas de 4 a 8 semanas de edad y de 100% para fasciolas de 12 semanas en adelante. Aumentando la dosis a 10 mg/Kg de peso la eficacia es de 93 a 98% contra fasciolas de una semana de edad, de 99-100% cuando las fasciolas tienen de 2 a 4 semanas y de 99 a 100% contra aquellas de 6 o más semanas. La dosis máxima tolerada es de 200 mg/Kg de peso.<sup>1,19,20</sup>

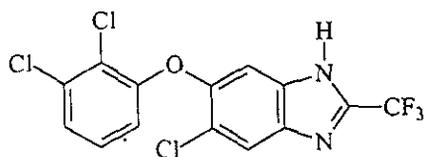
A pesar de la eficacia del Triclabendazol, su espectro de actividad es estrecho, siendo inefectivo contra otros helmintos intra y extraintestinales.<sup>21</sup> Se cree que su espectro tan reducido se debe a que su metabolito activo, el sulfóxido, le cambia drásticamente la conformación a una estructura diferente a la del Triclabendazol y a la de los bencimidazol carbamatos.<sup>22</sup>

La resistencia al fármaco se supone que no es un problema; nada que se acerque a los niveles serios que existen en muchas partes del mundo con los fármacos antinematodos, aunque lo primero podría ser una suposición engañosa.<sup>1</sup>

Estudios sobre la síntesis y actividad fasciolicida de análogos del Triclabendazol con diferentes sustituyentes en la posición 2, todavía no se han reportado. Tampoco se han registrado nuevos fasciolicidas desde los años 80's, y no hay en desarrollo nuevos fasciolicidas. Por consiguiente, se dependerá de los fármacos existentes por algún tiempo, se tendrá que hacer el mejor uso de ellos, y enfrentar, inevitablemente, el desarrollo de problemas de resistencia.<sup>1</sup>

Considerando las características del Triclabendazol, la carencia de nuevos fasciolicidas, y a la posibilidad de desarrollo de resistencia, es importante la creación de nuevos compuestos fasciolicidas como fármacos alternos.

El trabajo presentado en esta tesis pretende contribuir a la solución de la problemática de la fascioliasis, a través de la creación de un análogo del Triclabendazol, el 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (7), y de la formación de personal en el área de la Química Farmacéutica principalmente de síntesis.



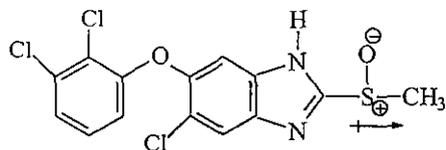
7

## II. ANTECEDENTES

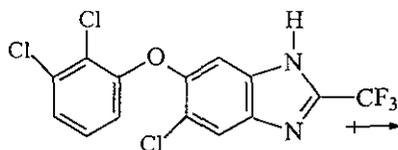
En esta parte se presenta, primeramente, la información pertinente que da soporte al diseño del análogo de Triclabendazol; posteriormente, la información sobre los bencimidazoles y los métodos de síntesis de compuestos relacionados estructuralmente con el análogo 7.

### 2.1 Bases para el diseño del análogo de Triclabendazol

Considerando que el Triclabendazol se transforma a su sulfóxido una vez que se absorbe, se podría considerar que la especie activa es el sulfóxido de Triclabendazol.<sup>14,15</sup> Analizando la estructura de este metabolito vemos que la posición 2 está deficiente de carga por el efecto electroatrayente del grupo metilsulfinil en esa posición. Este razonamiento permite suponer que si se coloca otro grupo electroatrayente en esta posición, como el -CF<sub>3</sub> en el compuesto 7, se podría tener un compuesto análogo, posiblemente con una alta actividad fasciolicida, ya que no tiene que biotransformarse para generar la especie activa.

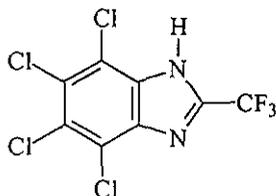


Sulfóxido de Triclabendazol



Compuesto 7

Un aspecto interesante sobre el grupo CF<sub>3</sub> es su potencial farmacofórico, ya que el 4, 5, 6, 7-Tetracloro-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol mostró actividad contra los nematodos *Ancylostoma caninum*, *Haemonchus contortus* y *Ascaris suum*, y el trematodo *Fasciola hepatica*, en bovinos, perros y ratas.<sup>23</sup>

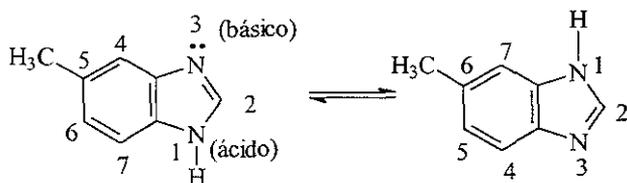


4, 5, 6, 7-Tetracloro-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol

### 2.2 Generalidades sobre bencimidazoles

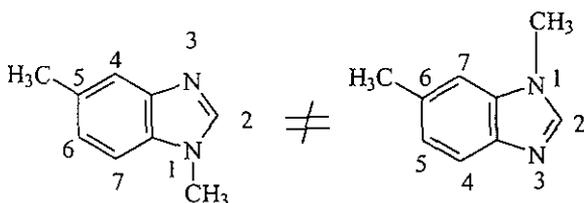
El bencimidazol es un sistema anular bicíclico en el cual el benceno se encuentra fusionado a la posición 4 y 5 del imidazol. Los derivados bencimidazólicos son compuestos cristalinos, con puntos de fusión relativamente altos y muy insolubles en agua. Los

compuestos no sustituidos en cualquiera de los nitrógenos del imidazol poseen características ácidas y básicas.<sup>24</sup>



### 5 (6)-Metilbencimidazol

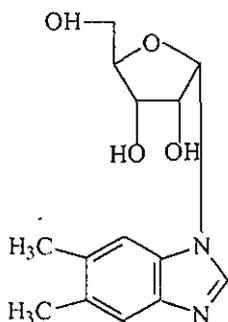
La numeración sistemática del anillo de bencimidazol empieza en el nitrógeno que tiene el hidrógeno. Debido al rápido intercambio del protón entre los átomos de nitrógeno  $\text{-NH-}$  y  $\text{=N-}$  se puede tener dos tautómeros para la molécula del bencimidazol. Cuando el anillo tiene un sustituyente en el nitrógeno, éste tiene la numeración 1 y ya no es posible la tautomería, por lo que se puede tener un par de isómeros.<sup>24</sup>



1,5-Dimetilbencimidazol

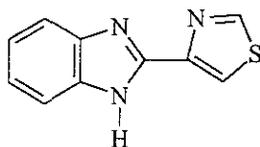
1,6-Dimetilbencimidazol

El interés por el sistema anular del bencimidazol, como núcleo para desarrollar agentes terapéuticos potenciales, se estableció en los años 50's cuando se encontró que el 5,6-Dimetil-1-(alfa-D-ribofuranosil)bencimidazol (DMRB) era parte integral de la vitamina B<sub>12</sub>.<sup>24</sup>



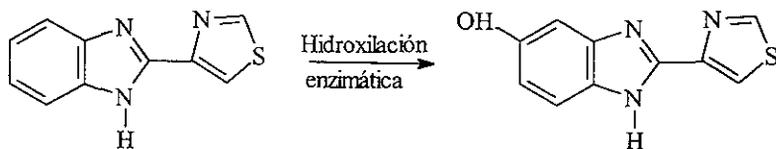
DMRB

Este descubrimiento llevó a Brown et al., a la síntesis del Tiabendazol en el año de 1961.<sup>25</sup>



Tiabendazol

El Tiabendazol resultó ser un antihelmíntico de amplio espectro contra parásitos gastrointestinales. Sin embargo, posteriormente se encontró que el Tiabendazol sufre de hidroxilación enzimática en la posición 5 y forma el 5-Hidroxitiabendazol lo que inactiva a la molécula y por consiguiente limita su efectividad.<sup>26</sup>



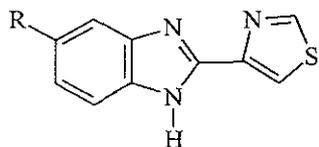
Tiabendazol

5-Hidroxitiabendazol

El descubrimiento del Tiabendazol como antihelmíntico de amplio espectro marcó el inicio de una nueva era en el tratamiento de las enfermedades parasitarias. Tomando como guía a la molécula del Tiabendazol y al hecho de que se hidroxila metabólicamente en la posición 5, surgieron cientos de bencimidazoles sustituidos en las posiciones 2 y 5, de las cuales menos de veinte han llegado al mercado.<sup>24</sup> También se han preparado profármacos bencimidazólicos, y, recientemente, el Triclabendazol. Un resumen de las estructuras de los bencimidazoles más importantes se muestra en el siguiente cuadro.

**Cuadro No. 1.** Estructura química de algunos bencimidazoles antihelmínticos.

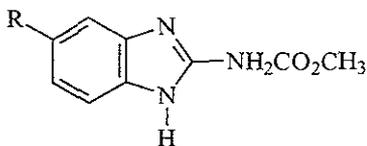
**BENCIMIDAZOLES**



R=H      Tiabendazol

R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCONH-      Cambendazol

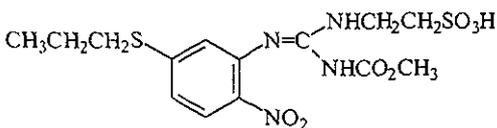
**BENCIMIDAZOL CARBAMATOS**



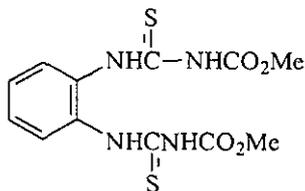
**PROFARMACOS**



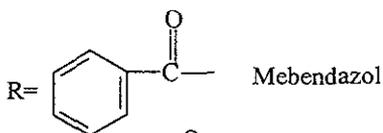
Febantel.



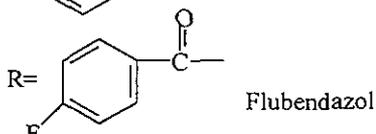
Netobimina.



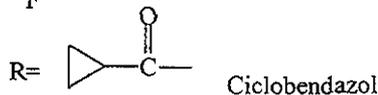
Metiltiofenato.



Mebendazol



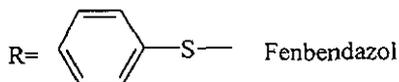
Flubendazol



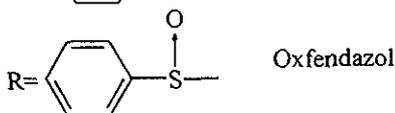
Ciclobendazol

R= CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S — Albendazol

R=CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O — Oxibendazol



Fenbendazol



Oxfendazol

R=CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> — Parbendazol

## 2.3 Síntesis de bencimidazoles

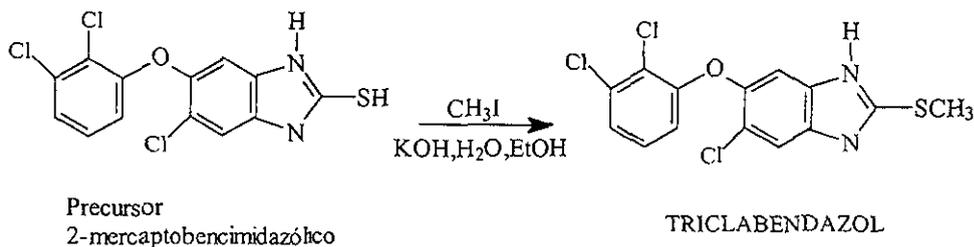
La síntesis de los bencimidazoles se encuentra ampliamente reportada en artículos de revisión.<sup>24,27-29</sup> El camino sintético que lleva a los diversos bencimidazoles generalmente procede a través de dos pasos. Primeramente, se construye un anillo de benceno con los sustituyentes deseados y una agrupación 1,2-diamina, en seguida se lleva a cabo la ciclación del derivado 1,2-diamino bencénico (*o*-fenilendiamina) para construir el anillo del imidazol. En la mayoría de los casos, la ciclación es el paso final en la síntesis del bencimidazol deseado. Sin embargo, en otros casos se obtienen derivados del anillo bencimidazólico formado, o bien, de sus sustituyentes. De interés para el presente trabajo de tesis es la síntesis del Triclabendazol y de los 2-(Trifluorometil)bencimidazoles.

### 2.3.1 Síntesis del Triclabendazol

Existen dos métodos reportados para la síntesis del triclabendazol. El primero de ellos se describe en la patente de Gallay y colaboradores.<sup>13</sup> El segundo método es el descrito por Iddon et al en el año de 1992.<sup>30</sup> A continuación se describe cada uno de estos procedimientos.

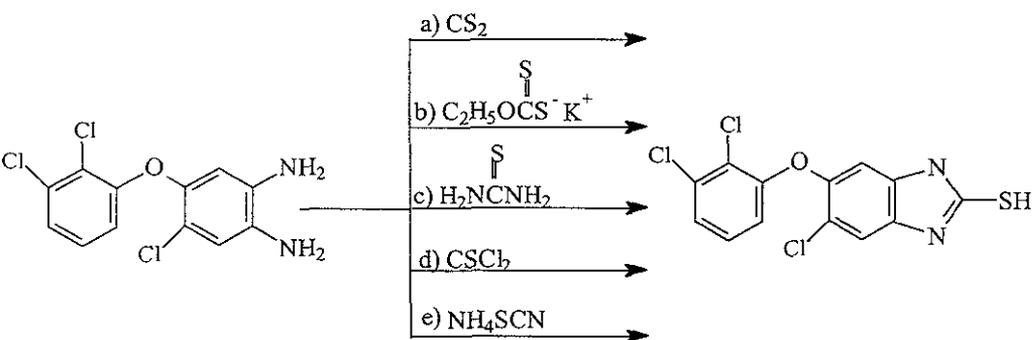
#### 2.3.1.1 Síntesis del Triclabendazol según el método patentado por Gallay et al.<sup>13</sup>

Aunque la patente no incluye el método de preparación, ni las constantes físicas del triclabendazol, el método es general para la síntesis de este tipo de compuestos. Esencialmente, sólo trata de la metilación de los 2-mercaptobencimidazoles y la oxidación de éstos a sulfóxidos y sulfonas. La reacción para la obtención del Triclabendazol se presenta a continuación.



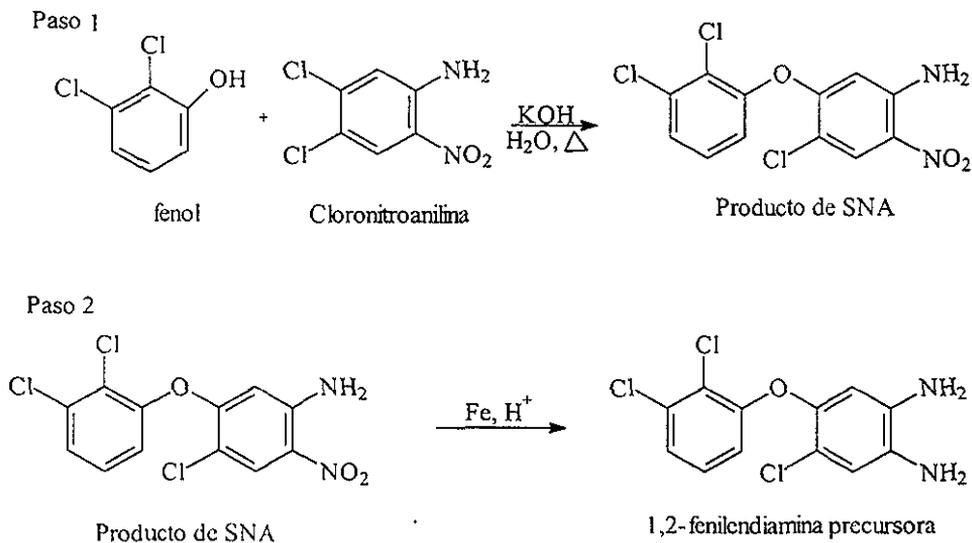
**Esquema 1.** Síntesis del Triclabendazol según Gallay et al.<sup>13</sup>

Para la síntesis del precursor 2-mercaptobencimidazólico, estos autores se basan en los siguientes procedimientos, reportados en la literatura.<sup>33-37</sup>



**Esquema 2.** Procedimientos conocidos para la síntesis de 2-mercaptobenzimidazoles.

La síntesis de la *o*-fenilendiamina precursora del triclabendazol se basa también en un proceso patentado en el cual tampoco se ejemplifica la técnica, ni se reportan las constantes.<sup>36</sup> El procedimiento se interpreta como la serie de reacciones que se muestra en el **Esquema 3**.

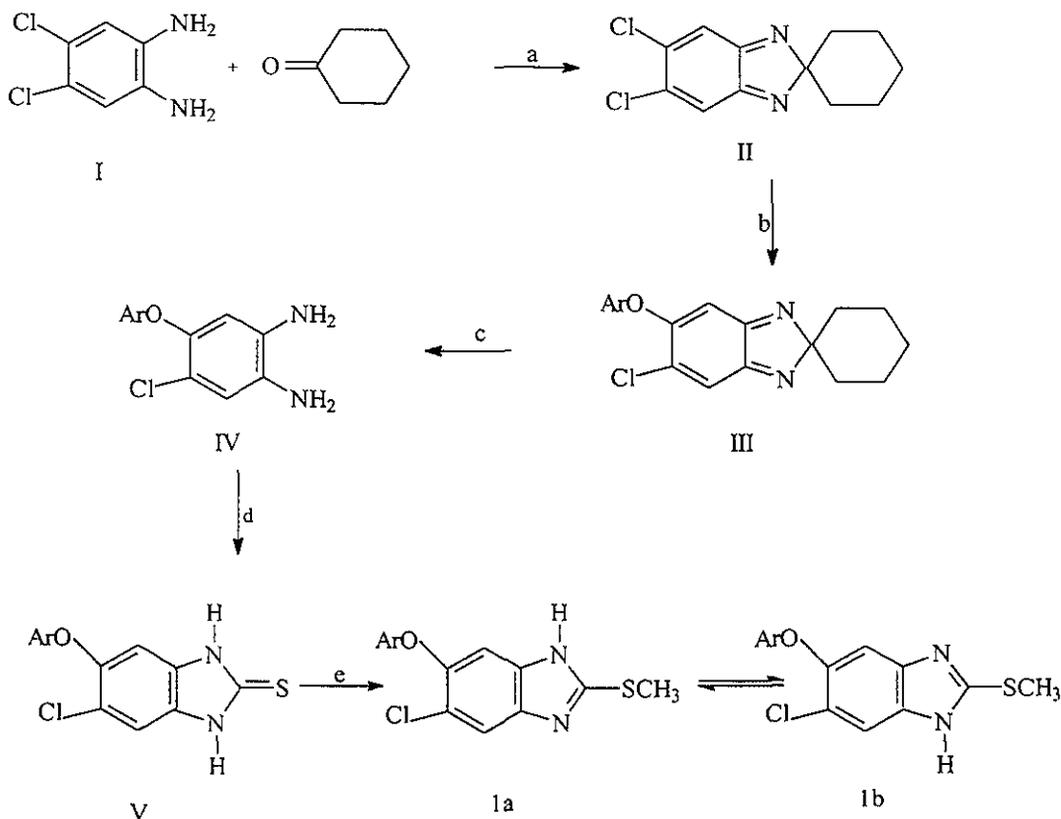


**Esquema 3.** Síntesis de la *o*-fenilendiamina precursora del Triclabendazol, según la patente suiza.

En el paso 1 se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica aromática entre el 2,3-diclorofenol y la 4,5-dicloroanilina. Esta reacción se realiza fundiendo el fenol y a éste se le incorpora la cloroanilina, después se adiciona una solución concentrada de potasa en agua y se calienta hasta destilar el agua. El proceso dura un día y se reporta alrededor de un 70% de rendimiento. En el paso 2 se lleva a cabo la reducción del grupo nitro. Para esto, el nitro compuesto se incorpora poco a poco a una mezcla caliente de polvo de hierro, agua y ácido acético, después se lleva al reflujo y mantiene así por 18 h. Este proceso también es largo. El rendimiento de producto puro es de 75.5%.

### 2.3.1.2 Síntesis del Triclabendazol según el método de Iddon et al.<sup>30</sup>

Este método novedoso de síntesis del Triclabendazol se basa en la serie de reacciones que se muestra en el **Esquema 4** de reacción.



(a)  $MnO_2$ , calor; (b) 2,3- $Cl_2C_6H_3O$  Na; (c)  $Na_2S_2O_4$ ; (d)  $CS_2$ ; (e) MeI,  $Me_2CO$ ,  $K_2CO_3$

**Esquema 4.** Síntesis de Triclabendazol, según Iddon et al.<sup>30</sup>

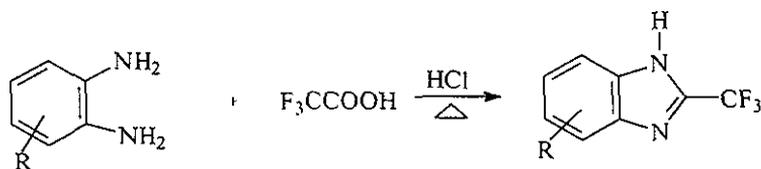
El dicloro-2*H*-bencimidazol (II) se obtuvo con buenos rendimientos a partir de la 4,5-dicloro-*o*-fenilendiamina (I) y ciclohexanona, seguido de oxidación con MnO<sub>2</sub>. El tratamiento de II con 1.5 equivalentes del 2,3-diclorofenol en medio básico metanólico llevó al producto de sustitución nucleofílica III con un 62% de rendimiento. Junto con el producto de monosustitución se obtuvo en un 29% del producto de disustitución y otros subproductos. Luego se llevó a cabo la apertura reductiva del anillo con ditonita de sodio en etanol acuoso para dar la *o*-fenilendiamina IV en un 85% de rendimiento. El tratamiento de ésta con CS<sub>2</sub> en DMF llevó a la tona V en un 90%, la cual por metilación con yoduro de metilo en acetona, en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dio una mezcla de tres productos. Los productos minoritarios correspondieron a los isómeros 1-metilados del Triclabendazol (16%); el producto principal fue el Triclabendazol (65%). Cuando la metilación se hizo en etanol acuoso, en presencia de hidróxido de sodio, el producto fue el Triclabendazol (92%), sin sus isómeros.

### 2.3.2 Síntesis de 2-(Trifluorometil)bencimidazoles.

Existen diversos métodos para la síntesis de los 2-(trifluorometil)bencimidazoles. Entre los más comunes se encuentran los siguientes:

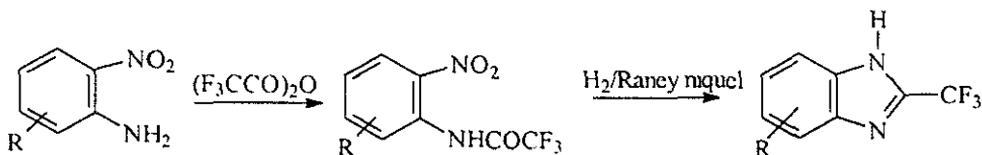
#### 2.3.2.1 Por reacción de Phillips.

La reacción de Phillips es un método general para la síntesis de 2-alkil ó 2-aril bencimidazoles.<sup>37</sup> En este procedimiento se lleva a reflujo una mezcla de la *o*-fenilendiamina con un exceso del ácido carboxílico en presencia de HCl 4*N*. Por neutralización se obtiene el derivado bencimidazólico sustituido en la posición 2. Aplicando este método se han preparado diversos bencimidazoles: 2-(trifluorometil),<sup>38</sup> 2,4-bis(trifluorometil),<sup>39</sup> 5-nitro-2-(trifluorometil),<sup>39</sup> 5-cloro-2-(trifluorometil).<sup>39</sup>



#### 2.3.2.2 Por hidrogenación catalítica de 2-Nitro(trifluorometil)acetanilidas.

En este procedimiento, primeramente se trata la 2-Nitroanilina con anhídrido trifluoroacético, y la 2-Nitro(trifluorometil)acetanilida formada se reduce con H<sub>2</sub> en presencia de Raney níquel.<sup>39</sup>



### III OBJETIVOS

#### 3.1 Planteamiento del problema

Considerando la importancia de la fasciolosis en animales y humanos, y a la necesidad de contar con nuevos agentes fasciolicidas, los grupos de investigación del departamento de Farmacia de la Facultad de Química y del departamento de Parasitología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, ambas de la UNAM, se han unido y han estructurado un proyecto amplio de investigación denominado "SINTESIS Y EVALUACION FASCIOLICIDA DE NUEVOS BENCIMIDAZOLES". El propósito de este proyecto amplio es contar con información básica sobre los requerimientos estructurales para la actividad fasciolicida. Se pretende así, mejorar la biodisponibilidad como la eficacia de los bencimidazoles, y contribuir de este modo a la obtención de compuestos activos, fáciles de preparar en nuestro país y económicos; para su uso en terapia veterinaria y humana. Parte de los resultados logrados ya han sido publicados.<sup>40</sup>

En esta tesis se contribuye al proyecto anterior a través de la síntesis de un análogo del Triclabendazol, el compuesto 7.

#### 3.2 Objetivos

1. Síntesis del 5-Cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (7), para someterlo posteriormente a pruebas de actividad fasciolicida.
2. Determinación de las constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas de 7 y sus intermediarios de síntesis.
3. Mediante la realización de este trabajo experimental, adquirir conocimientos y experiencia en la obtención de nuevas moléculas de interés farmacéutico.

#### 3.3 Hipótesis

Se puede lograr la síntesis del compuesto 7, así como la de sus intermediarios, adaptando procesos químicos conocidos para la síntesis de compuestos semejantes.

Dada la similitud estructural y electrónica del compuesto 7, éste se comportará como un bioisómero del Triclabendazol cuando se determine la actividad biológica contra *F. hepatica*.

### IV PARTE EXPERIMENTAL

#### 4.1 Instrumentación

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

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica ( $\text{RMN}^1\text{H}$ ) se determinaron en un espectrofotómetro Varian Modelo EM-390, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y deuterocloroformo, dimetilsulfóxido deuterado como disolventes. Los

desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm. Los símbolos de las señales son: s=singulete, sa=singulente amplio, d=doblete, m=multiplote.

Las hidrogenaciones catalíticas se realizaron en un hidrogenador marca Parr Modelo 3916 EG, con 60 lb/in<sup>2</sup> y 80 grados Celsius como capacidad máxima, utilizando hidrógeno de tanque de la casa Linde y como catalizador Pd/C al 5% y Ni-Raney de la casa Aldrich.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi Modelo 530 y no están corregidos.

Para concentrar las soluciones se empleó un evaporador rotatorio marca Büchi Modelo RE111, con vacío generado por una bomba Felisa 1600 ajustada a 55 cm de Hg y condensador de hielo seco.

## 4.2 Cromatografía

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

Sistemas de elución.

La composición de los sistemas de elución fue la siguiente:

SISTEMA	COMPOSICION	PROPORCION
I	Hexano-CHCl <sub>3</sub> -AcOEt	50/35/15
II	Cloroformo-Metanol*	90/10
III	Cloroformo-Metanol*	98/2
IV	Cloroformo-Metanol*	80/20

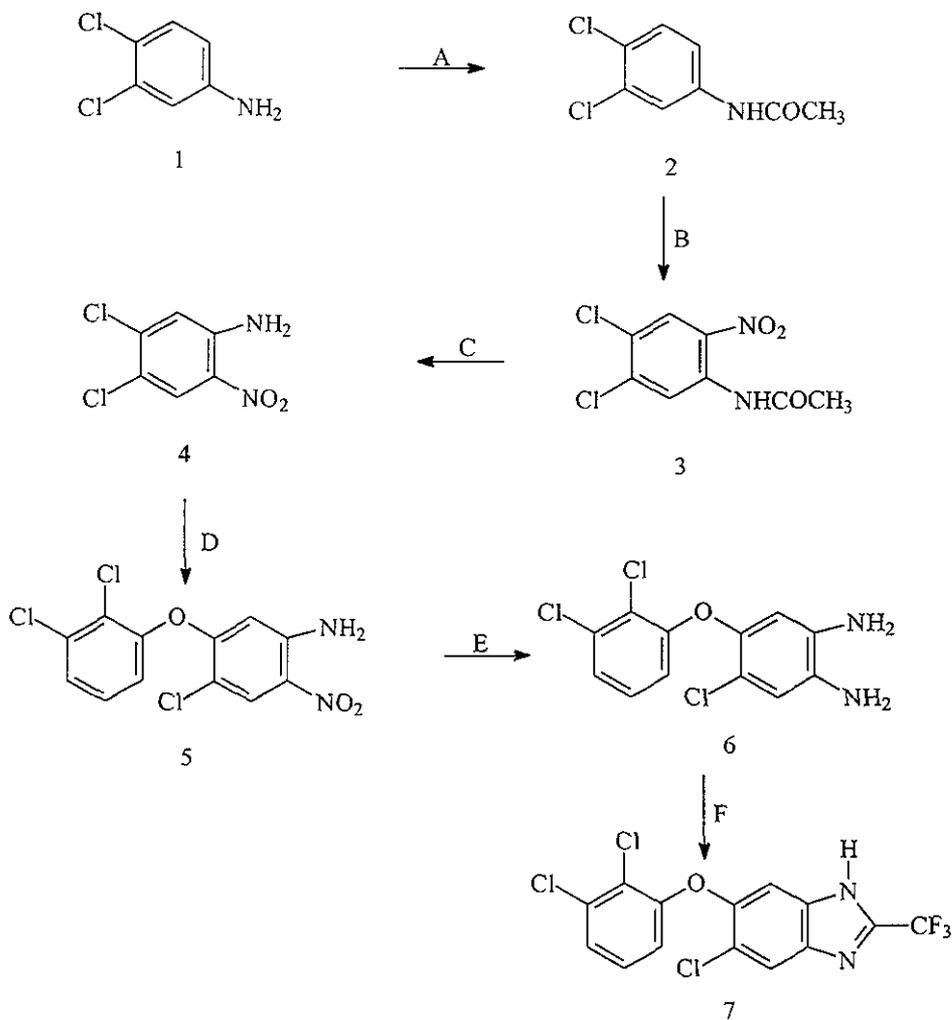
\*8 mL de la mezcla +2 gotas de hidróxido de amonio.

## 4.3 Material y Métodos.

Para obtener el 5-Cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (7) se siguió la secuencia sintética que se muestra en el Esquema 5. Se partió de la 3,4-Dicloroanilina comercial (1, Aldrich), la cual se acetiló con anhídrido acético en ácido acético y se obtuvo la 3,4-Dicloroacetanilida (2). Esta se trató con mezcla sulfonítrica en frío para dar la 4,5-Dicloro-2-nitroacetanilida (3). La hidrólisis de 3 en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. caliente permitió la obtención de la 4,5-Dicloro-2-nitroanilina (4). El siguiente paso fue una reacción de sustitución nucleofílica aromática entre 4 y el 2,3-Diclorofenol en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y DMF en caliente. El compuesto obtenido, la 4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-2-nitroanilina (5), se sometió a una reducción del grupo nitro con H<sub>2</sub> en presencia de Niquel-Raney y dio la 4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-*o*-fenilendiamina (6). Por último, el tratamiento de 6 con

anhídrido trifluoroacético y diglima en caliente llevó a la obtención del compuesto esperado, el 5-Cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (7). Cada uno de los compuestos obtenidos se purificó para determinar sus constantes físicas. En el caso de los compuestos conocidos (2-4), sólo se reportan los puntos de fusión. Los compuestos no descritos anteriormente (5-7) se identificaron por sus datos espectroscópicos y espectrométricos; los cuales fueron concordantes con las estructuras esperadas. En la Tabla 1 se muestran los datos de constantes físicas y rendimientos obtenidos de todos los compuestos, y en la Tabla 2, los datos espectroscópicos y espectrométricos.

**Esquema 5.** Secuencia sintética para la obtención del 5-Cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (7).



A)  $\text{Ac}_2\text{O}, \text{CH}_3\text{COOH}$ ; B)  $\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$ ; C)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , calor; D)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 2,3-diclorofenol, DMF, calor; E)  $\text{H}_2$ , Ni-Raney; F) Anhidrido trifluoroacético, diglima.

A continuación se describe cada uno de los pasos seguidos para preparar el compuesto 7.

**3,4-Dicloroacetanilida(2).** En un vaso de precipitados de 50 mL acondicionado con termómetro, se colocaron 16.6 g (0.102 mol) de 3,4-Dicloroanilina (1) y 5 mL de ácido acético. La mezcla anterior se enfrió por medio de un baño de hielo-agua y agitó con una varilla de vidrio mientras se incorporaban 16.23 g (15 mL, 0.15 mol, 1.4 eqs.) de anhídrido acético. La adición se hizo en dos minutos, de tal manera que la temperatura de la reacción no pasara de 70°C. Al final de la adición se formó una masa de color violácea, se retiró del baño de hielo, se agitó hasta homogeneización de la mezcla y se dejó en reposo 15 min.

Después de comprobar total conversión de la materia prima por ccf, se adicionaron 50 mL de

agua fría, agitó bien y filtró con succión. El sólido café se trituró en un mortero, suspendió en agua y se volvió a filtrar, lavando repetidas veces con agua hasta pH neutro. El residuo bien drenado se secó en la estufa a 85°C durante 24 h, obteniéndose 20.8 g (99.4%) de un sólido café claro.

Este sólido mostró ser un solo compuesto por ccf, Rf 0.31 (Sistema I) y como tal se empleó en la siguiente reacción de nitración. Una muestra se recrystalizó de etanol dando cristales blancos con p.f. 122-123°C (Lit.<sup>41</sup> 120.5°C).

**4,5-Dicloro-2-nitroacetanilida (3).** En un vaso de precipitados de 2 L, acondicionado con termómetro, agitación magnética y enfriamiento de baño hielo-sal, se disolvieron 200g (0.980 mol) de 3,4-Dicloroacetanilida (2), posteriormente pulverizada, en 500 mL de ácido sulfúrico concentrado. La incorporación de (2) se hizo poco a poco, a 10-15°C, con agitación suave. Después, se agregó, gota a gota, 120 mL de mezcla sulfonítrica (1:1) fría,

manteniendo la temperatura a 17-20°C por espacio de 20 min. Terminada la adición se retiró el baño de hielo y agitó por 15 min más. Se comprobó el consumo total de la materia prima por ccf y la mezcla se vertió cuidadosamente sobre 5 Kg de hielo. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua repetidas veces hasta pH neutro y dejó secar a aire para dar 220 g (90.13%) de producto crudo. Este se suspendió en 600 mL de metanol y agitó en frío durante 30 min. Se filtró con succión y lavó con metanol frío. El sólido amarillo residual, 170 g (69.65%) mostró por ccf un compuesto principal con Rf 0.65 (sistema I) y trazas de un producto secundario de mayor polaridad. Una muestra se recrystalizó de metanol-agua dando cristales amarillo-pálido con p.f. 123-124°C (Lit.<sup>42</sup> 123-124°C).

**4,5-Dicloro-2-nitroanilina (4).** En un vaso de precipitados, acondicionado con agitación mecánica y termómetro, se colocaron 350 mL de ácido sulfúrico concentrado y agitaron suavemente mientras se incorporaron 174.32 g (0.699 mol) de la 4,5-Dicloro-2-nitroacetanilida (3) obtenida con anterioridad. La mezcla se calentó a 80-90°C durante 30 min., comprobándose por ccf la hidrólisis total de la materia prima.

Se dejó enfriar a 50°C y se vertió sobre 2.5 Kg de hielo. El sólido anaranjado que se formó, se separó por filtración al vacío y lavó repetidas veces con agua hasta pH neutro, luego se dejó secar al aire. Se obtuvieron 126.2 g (87.1%) de un polvo anaranjado, una mancha por ccf con Rf 0.42 (Sistema I).

Una parte de este sólido se recrystalizó de ácido acético-agua, obteniéndose cristales rojizo-anaranjado con p.f. 174-176°C (Lit.<sup>43</sup> 177-179°C).

**4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-2-nitroanilina (5).** En un matraz de fondo redondo de 250 mL con tres bocas, acondicionado con agitación magnética, termómetro y un condensador de aire con un globo con N<sub>2</sub> en el extremo y en posición de reflujo, se colocaron 36.23 g (0.175 mol) de 2,3-Dicloro-2-nitroanilina (4), 28.92 g (0.175 mol) de 2,3-diclorofenol, 36.46 g (0.262 mol) de carbonato de potasio y 185 mL de dimetilformanilida. La mezcla se calentó por medio de un baño de aceite hasta llegar a 115°C y se mantuvo así durante durante 2 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió sobre 600 mL de hielo-agua, agitó y llevó a pH 7. Se dejó enfriar hasta 25°C. Se formó un sólido anaranjado que se separó por filtración al vacío. El producto crudo pesó 58.14 g (99.6%). Este se suspendió en 60 mL de metanol helado y agitó en un baño de hielo durante 30 min. Se filtró y lavó con metanol helado. El sólido resultante pesó 40.86 g (70%) y presentó una sola mancha en ccf con Rf 0.59 en el Sistema I. Una muestra de 5g se recrystalizó de benceno-etanol, se obtuvieron 3.5 g de cristales anaranjados con p.f. 149-150°C.

**4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-*o*-fenilendiamina (6).**

En una botella de hidrogenación de 500 mL se colocaron 4g (0.012 mol) de 4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-2-nitroanilina (5), 50 mL de acetato de etilo, 100 mL de etanol y 1.4 g de Raney-níquel al 50% en agua, el cual se lavó tres veces con etanol antes de adicionarlo a la botella de hidrogenación. La botella se acopló al hidrogenador, llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in<sup>2</sup> y succionó con vacío, esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó a 60 lb/in<sup>2</sup>, agitó y calentó a 40-50°C. Después de haber consumido 35 lb/in<sup>2</sup> de hidrógeno, se comprobó la total conversión de la materia prima por ccf. La mezcla se filtró con succión empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se llevó a sequedad a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 3.6 g (99%) de un sólido oscuro, una

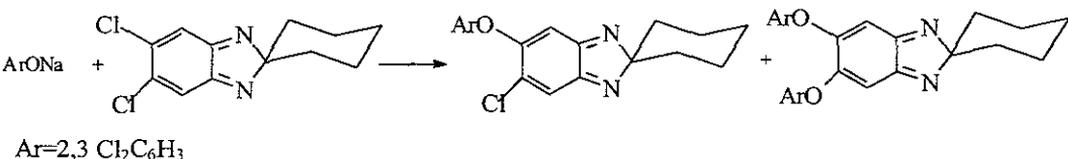
sola mancha por ccf con Rf 0.22 (Sistema II). Una muestra de 1 g se recristalizó de etanol obteniéndose 0.6 g de cristales amarillos, con p.f. 101-102°C.

**5-Cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (7).** En un matraz bola de 10 mL se disolvieron 200 mg (0.6588 mmol) de 4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-*o*-fenilendiamina (6) en 1 mL de diglima; luego, se adicionó 0.1 mL (0.6588 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se calentó a 110°C durante una hora. Se dejó enfriar y neutralizó con solución de bicarbonato de sodio. Por enfriamiento prolongado precipitó un sólido blanco, el cual se separó por filtración al vacío y lavó repetidas veces con agua fría. Se obtuvieron 133 mg (53%) de un sólido blanco, una sola mancha por ccf con Rf 0.37 en el Sistema III y p.f. 211-212°C.

## V RESULTADOS Y DISCUSION

### 5.1 Selección de la ruta de síntesis

Para la síntesis del compuesto 7 se tenían dos posibles rutas de síntesis. La primera, basada en la síntesis patentada del Triclabendazol,<sup>13,36</sup> llevaría hasta el compuesto 6 (Esquemas 2 y 3) el cual, por tratamiento con  $\text{CF}_3\text{COOH}$  daría el compuesto esperado 7. La otra ruta posible, la de Iddon et al,<sup>30</sup> también llevaría al compuesto 6 por otro camino (Esquema 4). Se decidió por la primera opción, ya que la segunda es de mayor número de pasos y tiene como desventaja la doble sustitución nucleofílica.



Aunque la 4,5-dicloro-2-nitroanilina (4) está disponible comercialmente (Aldrich), su precio es elevado. Esta sustancia es materia para la síntesis de otros derivados que forman parte de este proyecto amplio de investigación, y se requieren grandes cantidades, por lo que resulta más económico prepararla en el laboratorio. Por otro lado, al preparar este compuesto se gana experiencia en el trabajo de laboratorio, lo cual es parte de los objetivos perseguidos en esta tesis.

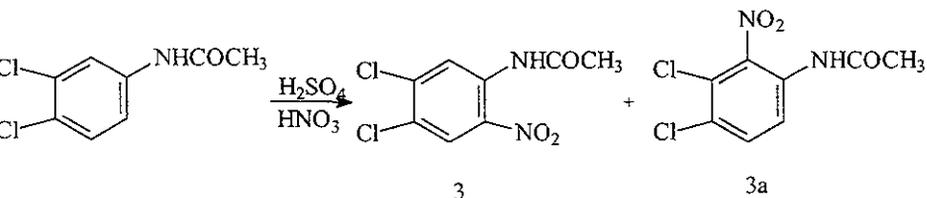
### 5.2 Síntesis de 3,4-Dicloroacetanilida (2).

Se partió de la 3,4-dicloroanilina comercial (1), la cual se pulverizó y suspendió en poco ácido acético para homogeneizar el medio de reacción, luego se adicionó un exceso de anhídrido acético. La experiencia que se tiene en el grupo de trabajo sobre la acetilación de anilinas, de manera económica, simple y rápida, es la siguiente: a) si la anilina tiene grupos nitro, ésta se trata con 1.2 a 1.5 equivalentes de anhídrido acético, se agita a temperatura ambiente, y a la suspensión se le adicionan unas gotas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. Enseguida se inicia la reacción con un ligero aumento de la temperatura, se forma una solución y al enfriar cristaliza la acetanilida; b) Si la anilina es sólida y tiene grupos cloro, la reacción de acetilación es instantánea, no requiere  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. como catalizador. En estos casos la reacción es más exotérmica que la anterior; para controlar la reacción, la anilina se dispersa en ácido acético y se enfría externamente con baño de hielo-agua. En ambos casos, al final de la reacción, casi instantánea, se emplea agua para precipitar el producto y lavarlo.

En esta primera reacción se obtuvo la 3,4-Dicloroacetanilida (2) con rendimiento prácticamente cuantitativo y una sola mancha por ccf. Para su identificación, una muestra se recrystalizó de etanol y dio cristales blancos con p.f. de  $122-123^\circ\text{C}$ , semejante al reportado.<sup>41</sup>

### 5.3 Síntesis de 4,5-Dicloro-2-nitroacetanilida (3).

Para la nitración de 2, ésta se pulverizó previamente e incorporó a  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado en frío. La solución formada luego se trató con mezcla sulfonítrica y llevó a dos productos de nitración: el producto esperado 4,5-Dicloro-2-nitroacetanilida (3) y en menor cantidad, el isómero 3,4-dicloro-2-nitroacetanilida (3a).



Para la separación de 3, la mezcla cruda lavada con agua hasta pH neutro, se suspendió en metanol frío. De esta forma se obtuvo un 80% de un polvo amarillo de alta pureza. Una muestra recristalizada de metanol-agua dio cristales con p.f. de 123-124°C, semejante al reportado.<sup>42</sup>

### 5.4 Síntesis de 4,5-Dicloro-2-nitroanilina (4).

La hidrólisis de 3 se realizó en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado en caliente. Este método llevó a un 87% de producto crudo, la 4,5-Dicloro-2-nitroanilina (4), con la suficiente pureza para utilizarla en la siguiente reacción. Una muestra recristalizada de ácido acético-agua dio cristales rojizo-anaranjado con p.f. de 174-176°C semejante al reportado.<sup>43,44</sup>

### 5.5 Síntesis de 4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-2-nitroanilina (5).

Para la reacción de sustitución nucleofílica aromática se adaptó el método de Averkin et al. para la síntesis del Fenbendazol.<sup>45</sup> En este método se emplea  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y DMF como base y disolvente respectivamente, para tener un mejor control de la reacción. El tiempo de reacción se reduce considerablemente a unas pocas horas a 100-115°C y el producto de reacción, la 4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-2-nitroanilina (5) se purifica con facilidad. El crudo de la reacción se obtuvo casi cuantitativamente, recristalizado de benceno-etanol dio cristales anaranjados puros.

La identificación de este compuesto se basó en los datos espectroscópicos y espectrométricos obtenidos. En el espectro de IR (No. 1) se aprecia dos bandas de amina primaria a 3465 y 3344  $\text{cm}^{-1}$ ; aparte se observa las bandas del grupo  $\text{NO}_2$  a 1559 y 1546  $\text{cm}^{-1}$ ; además, también se ve la banda del enlace C-O-C a 1224  $\text{cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (No. 2) aparecen los hidrógenos en C3 y C6 como dos señales simples que integran para un hidrógeno cada una, a 8.26 y 5.93 ppm respectivamente. Adicionalmente, los hidrógenos en C4', C5' y C6' dan las señales esperadas como doble doble, triple y doble doble a 7.42, 7.29 y 7.09 ppm respectivamente; con las Jm de 1.5 Hz y las Jo de 8.25 Hz esperadas para este tipo de sustitución; también se aprecia una señal simple a 6.13 ppm que corresponde al  $\text{NH}_2$ , ya que intercambia hidrógeno con  $\text{D}_2\text{O}$ . El espectro de masas (No. 3) muestra un  $\text{M}^+$  de m/z igual a 332 (94.32%) que corresponde a la masa exacta calculada; la

presencia de los cloros se manifiesta por sus isótopos en los picos  $M^+ + 2$  y  $M^+ + 4$  de  $m/z$  334 y 336.

### 5.6 Síntesis de 4-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxy)-*o*-fenilendiamina (6).

Para reducir el grupo nitro  $\text{NO}_2$  en el compuesto 5 se seleccionó la hidrogenación catalizada con níquel Raney. Este método es limpio, rápido y fácil de trabajar. El compuesto 6, obtenido con alto rendimiento, mostró una pureza alta, de tal manera que crudo se utilizó para la siguiente reacción. Cabe mencionar que utilizando níquel Raney como catalizador, no se pierde cloro por hidrogenólisis. Una muestra recristalizada de etanol dio cristales puros que se emplearon para la determinación de los espectros y su identificación. En el espectro de IR (No. 4) se aprecia las bandas de amina primaria a 3414 y 3332  $\text{cm}^{-1}$ ; desaparecen las bandas del grupo  $\text{NO}_2$  y se conserva la banda de enlace C-O-C a 1251  $\text{cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (No. 5) se tiene el mismo patrón de señales del espectro anterior (No. 2); esto es, los dos hidrógenos en C3 y C6 aparecen como dos señales simples a 6.77 y 6.44 ppm, ambas desplazadas por la reducción del grupo  $\text{NO}_2$ .

Los hidrógenos en C4', C5' y C6' las señales doble doble, triple y doble doble a 7.14, 7.04 y 6.58 ppm respectivamente, con las mismas  $J_m$  y  $J_o$ . También se aprecia la señal del  $\text{NH}_2$  a 3.39 ppm que intercambia hidrógenos con  $\text{D}_2\text{O}$ . El espectro de masas (No. 6) da un pico base de  $M^+$   $m/z$  302 coincidente con la masa exacta calculada; adicionalmente se aprecian los picos de los isótopos de cloro, y otros picos relevantes a  $m/z$  232 correspondiente a la  $M^+ = 70$  o pérdida de cloros.

### 5.7 Síntesis de 5-Cloro-6-(2,3-diclorofenoxy)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (7).

El último paso de la secuencia sintética fue la síntesis del compuesto 7. De las diversas opciones para sintetizar el 2-(trifluorometil)bencimidazol se probó el tratamiento de 6 con anhídrido trifluoroacético en diglima como disolvente y se calentó. Se logró obtener el compuesto deseado con alta pureza, ya no se hicieron más pruebas de optimización. La identificación se logró por los datos de los espectros. En el IR (No. 7) se aprecia una sola banda para el NH a 3398  $\text{cm}^{-1}$ ; también la banda del C-O-C a 1274 y una banda 1158 correspondiente al C-F. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (No. 8) se aprecia las señales de los dos hidrógenos del anillo bencenoide a 7.86 y 7.36 ppm para C7-H y C4-H respectivamente; adicionalmente, se conserva el patrón de multiplicidades doble doble, triple y doble doble para los hidrógenos en C4', C5' y C6'; los cuales aparecen a 7.27, 7.13 y 6.74 respectivamente, con  $J_m = 1.5$  Hz y  $J_o = 8.1$ . El espectro de masas (No. 9) confirma la estructura del compuesto ya que presenta el  $M^+$  ( $m/z$ ) de 380 (48%) y aparte de los picos de los isótopos de cloro, se aprecia los que resultan de la pérdida de uno y dos cloros con ( $M^+ - 35$ )  $m/z$  345 (100%) y ( $M^+ - 70$ )  $m/z$  310 (96%) respectivamente.

A manera de resumen, en la Tabla 1 se conjuntan los datos de constantes físicas y rendimientos obtenidos para todos los compuestos.

**Tabla 1.** Constantes físicas y rendimientos de los compuestos sintetizados (2-7).

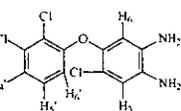
No	FM	PM	Rend. (%)	Disolv. Recrist.	Estado físico	Rf. (Sistema)	Punto de fusión (°C)		Ref
							Encontrado	Reportado	
2	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> NO	204.06	99.44	Etolol	Crist. blancos	0.31 (1)	122-123	120.5	41
3	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	249.06	69.65	MeOH-H <sub>2</sub> O	Crist. Amarillo pálido	0.65 (1)	123-124	123-124	42
4	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	207.02	87	AcOH-H <sub>2</sub> O	Crist. Rojizo Anaranjado	0.42 (1)	174-176	177-179	43
5	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	333.56	70	Benceno-EtOH	Crist. Amarillo naranja	0-59 (1)	149-150		
6	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	303.57	60	EtOH	Crist. amarillos	0.22 (1)	101-102		
7	C <sub>14</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	381.57	50	crudo	Sólido blanco	0.37 (II)	211-212		

Por otro lado, en la **Tabla 2** se recopilan los datos espectroscópicos y espectrométricos de los compuestos novedosos 5,6 y 7.

**Tabla 2.** Datos espectroscópicos y espectrométricos obtenidos de los compuestos novedosos 5, 6, y 7.

<p><b>5</b></p>	<p><b>IR (No.1)(KBr)</b> v: 3465 y 3344 (NH<sub>2</sub>), 3174, 3112 y 3039 (CH=CH); 1559 y 1546 (NO<sub>2</sub>); 1224 (C-O-C).</p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H(No.2)(TMS)</b> δ: 8.26 (s, 1H, H en C3), 7.42 (dd, 1H, J<sub>m1</sub>=1.5 Hz, J<sub>m2</sub>=1.2 Hz, J<sub>o</sub>=8.25 Hz, H en C4'), 7.29 (t, 1H, J<sub>o1</sub>=8.4 Hz, J<sub>o2</sub>=8.1 Hz, H en C5'), 7.09 (dd, 1H, J<sub>m1</sub>=1.8 Hz, J<sub>m2</sub>=1.2 Hz, J<sub>o</sub>=8.1 Hz, H en C6'), 6.13 (s, 2H en NH<sub>2</sub>, intercambia con D<sub>2</sub>O), 5.93 (s, 1H, H en C6).</p> <p><b>CG-EM (No. 3)</b> m/z: M<sup>+</sup>=332 (94.32%), PB(M<sup>+</sup>-70)=262 (100%), M<sup>+</sup>+2 =334 (93%), M<sup>+</sup>+4=336 (30%).</p>
-----------------	--

6

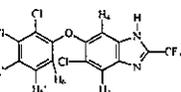


**IR (No. 4)(KBr)**  $\nu$ : 3414 y 3332 ( $\text{NH}_2$ ); 3065 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 1909, 1712, 1631, 1575, 1504, 1447 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1251 ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (No. 5)(TMS)**  $\delta$ : 7.14 (dd, 1H,  $J_{m1}=1.5$  Hz,  $J_o=8.1$  Hz, H en C4'), 7.04 (t, 1H,  $J_{o1}=8.4$  Hz,  $J_{o2}=8.1$ , H en C5'), 6.77 (s, 1H, H en C3), 6.58 (dd, 1H,  $J_{m1}=1.5$  Hz,  $J_{m2}=1.8$  Hz,  $J_o=8.25$  Hz, H en C6'), 6.44 (s, 1H, H en C6), 3.39 (s, 4H,  $\text{NH}_2$ , intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ).

**CG-EM (No. 6)**  $m/z$ :  $M^+=$  PB 302 (100%),  $M^++2$  304 (96%),  $M^++4$  306 (35%), ( $M^+-70$ ) 232 (58%).

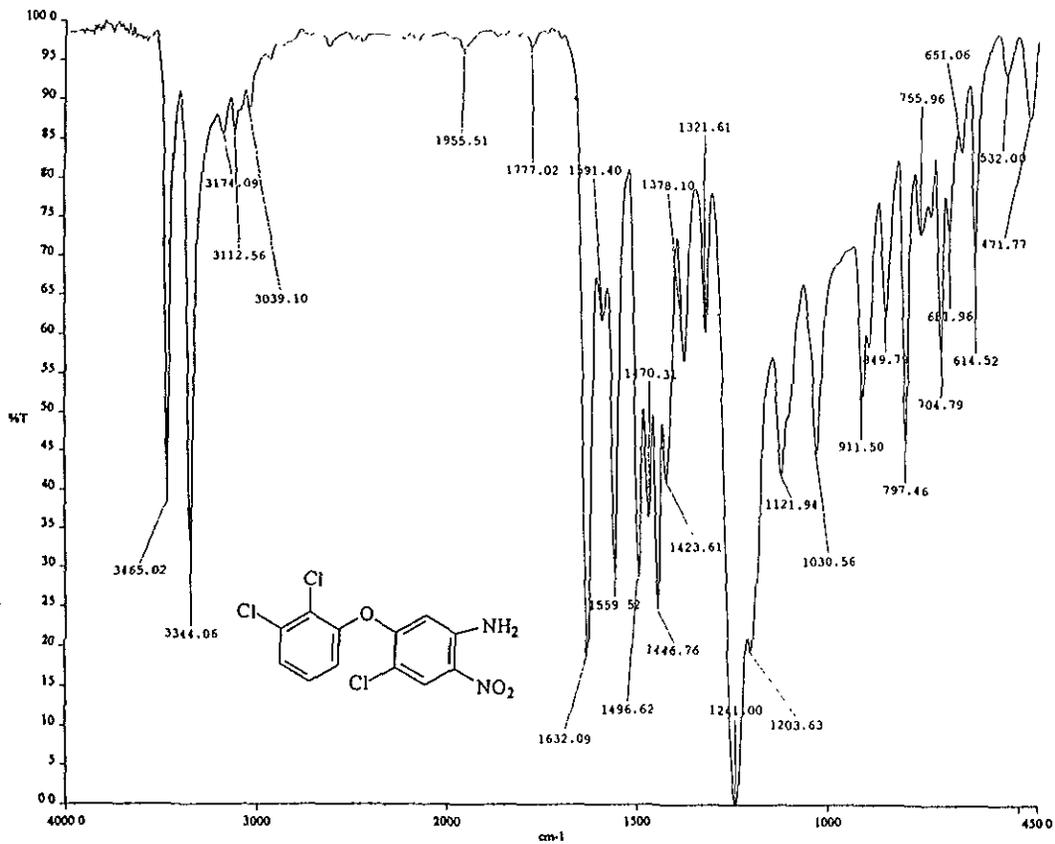
7



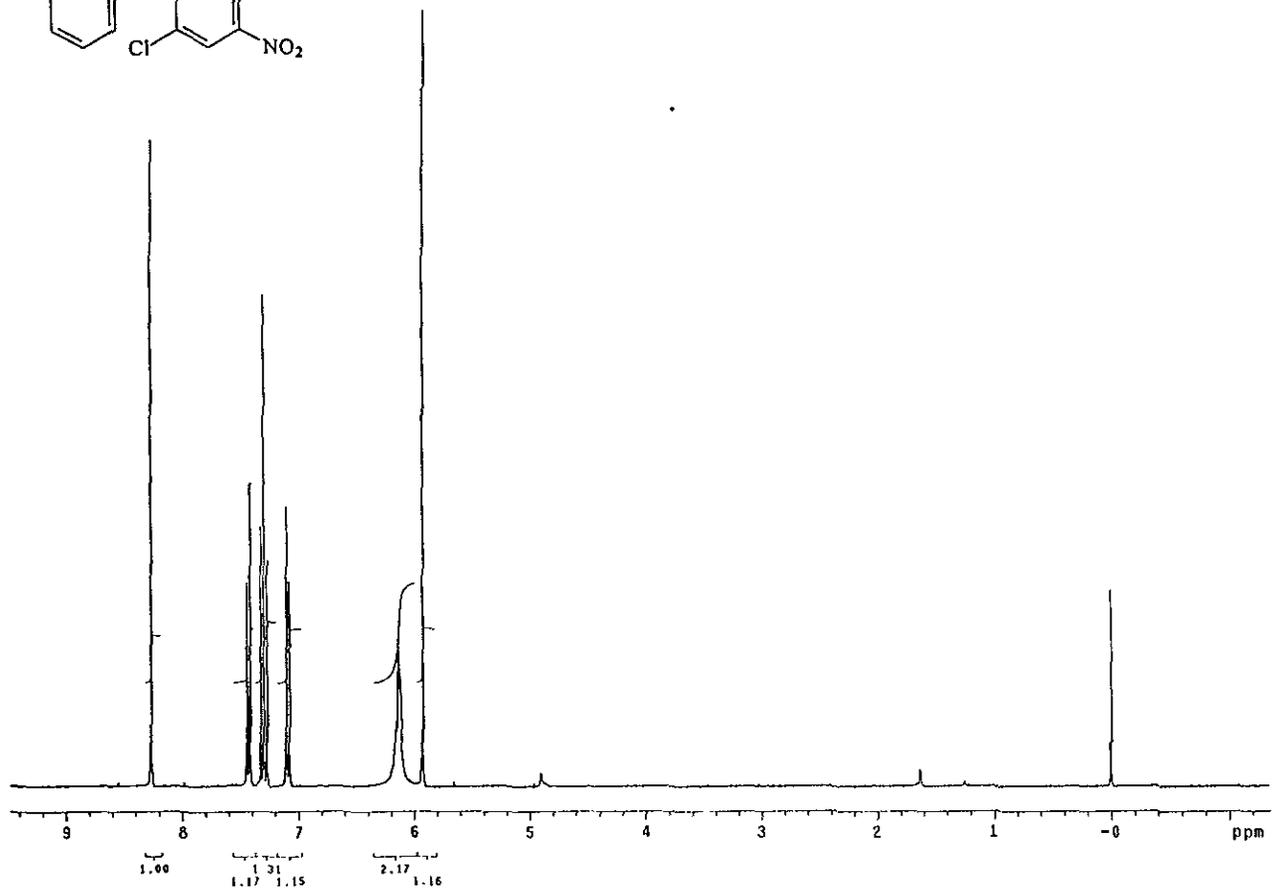
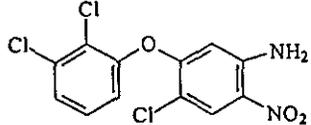
**IR (No.7) (KBr)**:  $\nu$ : 3398 ( $\text{NH}$ ), 3039 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ), 1576, 1550, 1447 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1274 ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ), 1158 ( $\text{C}-\text{F}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (No. 8) (TMS)**  $\delta$ : 7.86 (s, 1H, H en C7), 7.36 (s, 1H, H en C4), 7.27 (dd, 1H,  $J_{m1}=1.5$  Hz,  $J_{m2}=0.9$  Hz,  $J_o=8.1$ , H en C4'), 7.13 (t, 1H,  $J_{o1}=8.4$  Hz,  $J_{o2}=8.1$  Hz, H en C5'), 6.74 (dd, 1H,  $J_m=1.5$  Hz,  $J_o=8.1$  Hz, H en C6').

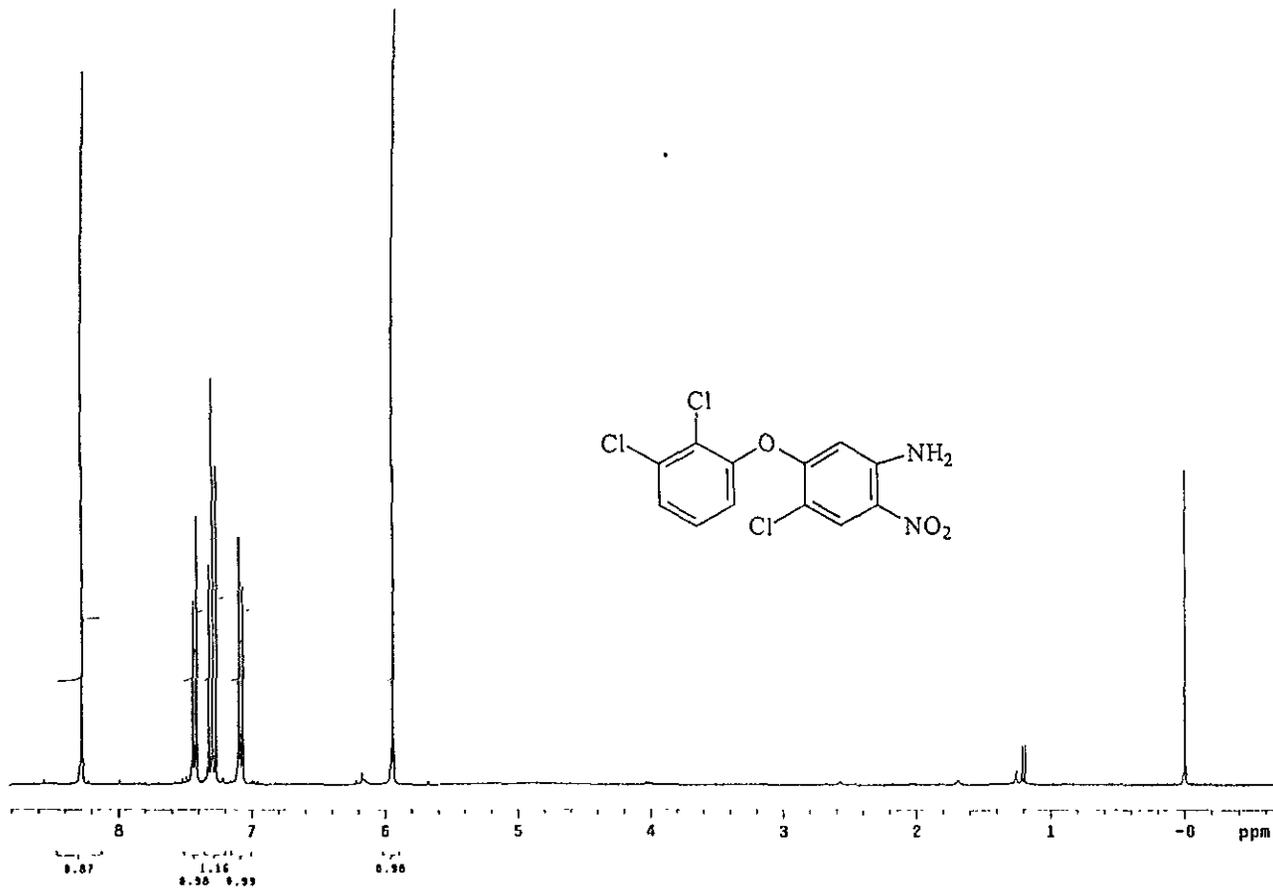
**CG-EM (No. 9)**  $m/z$ :  $M^+=380$  (48%),  $M^++2=382$  (46%),  $M^++4=384$  (15%), PB ( $M^+-35$ )=345 (100%), ( $M^+-70$ ) 310 (96%).



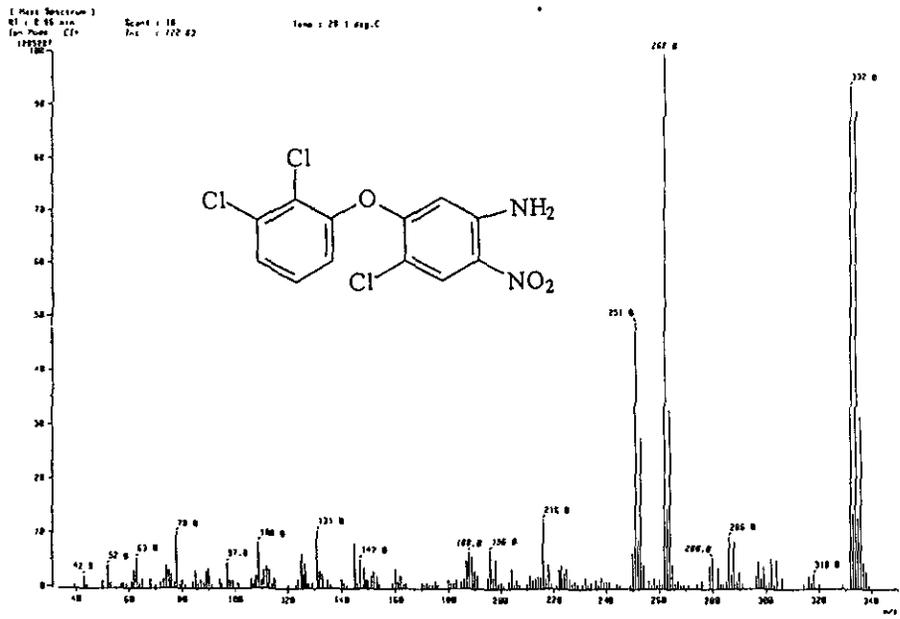
ESPECTRO No. 1. ESPECTRO DE IR DE 4-CLORO-5-(2,3-DICLOROFENOXI)-2-NITROANILINA (5).



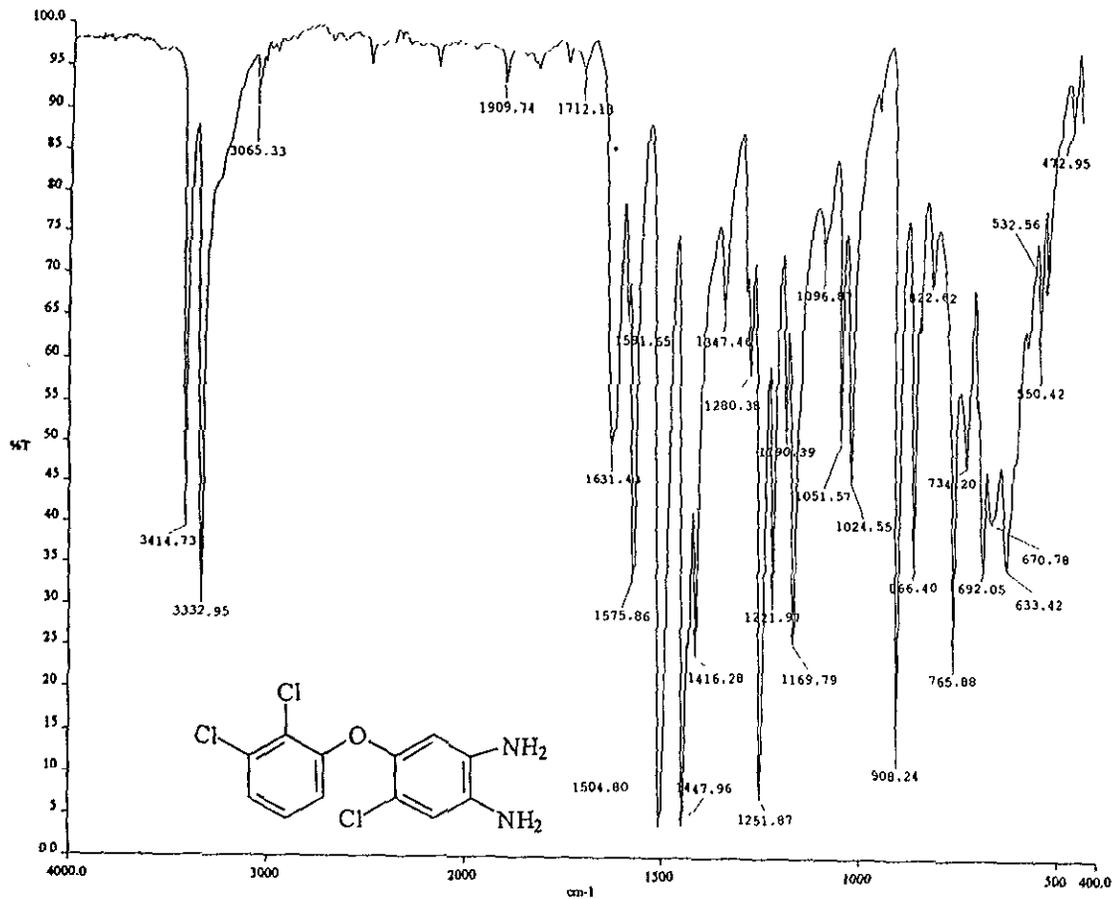
ESPECTRO No. 2. ESPECTRO DE RMN <sup>1</sup>H DE 4-CLORO-5-(2,3-DICLOROFENOXI)-2-NITROANILINA (5).



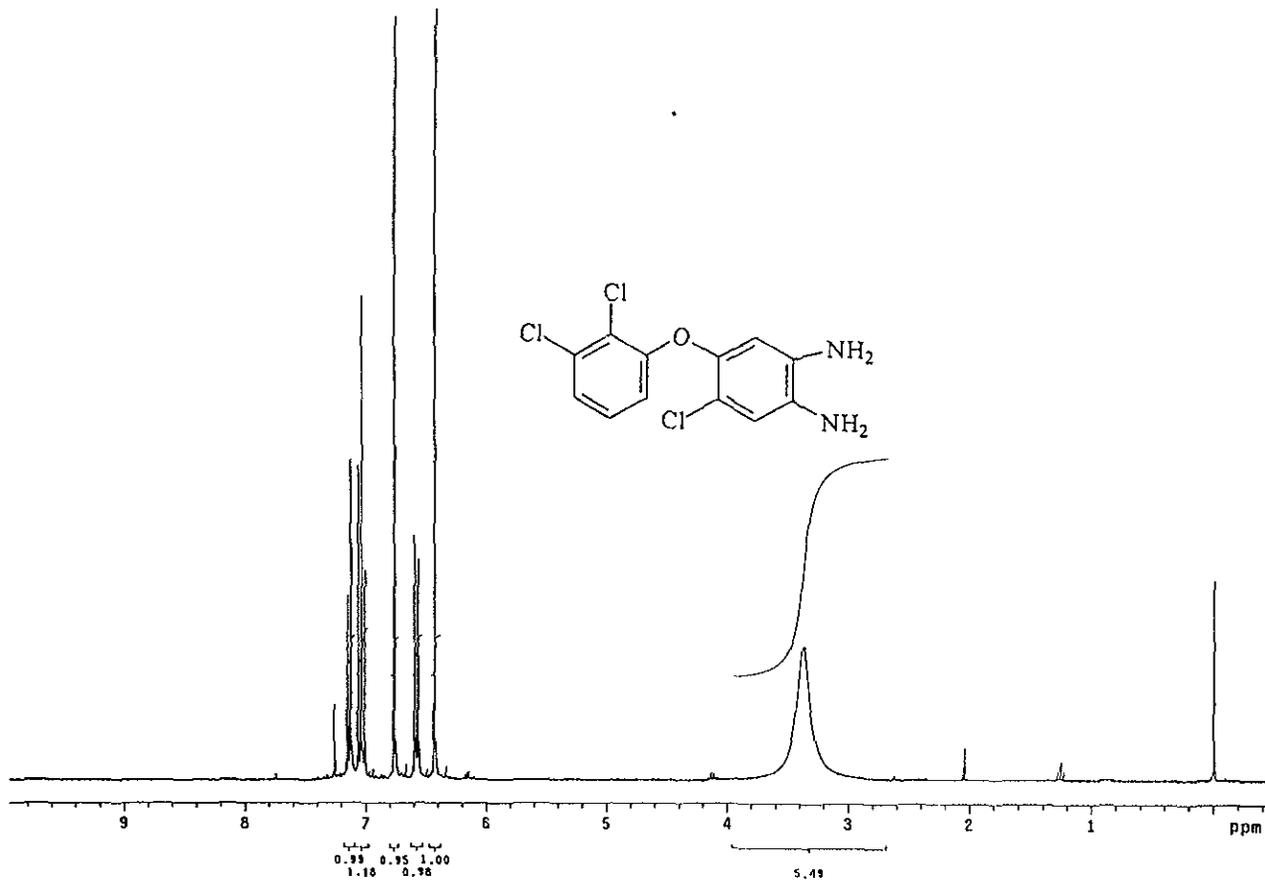
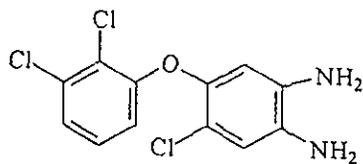
ESPECTRO No. 2A . ESPECTRO DE RMN  $^1\text{H}$  DE 4-CLORO-5-(2,3-DICLOROFENOXI)-2-NITROANILINA (5)  
(INTERCAMBIO CON  $\text{D}_2\text{O}$ ).



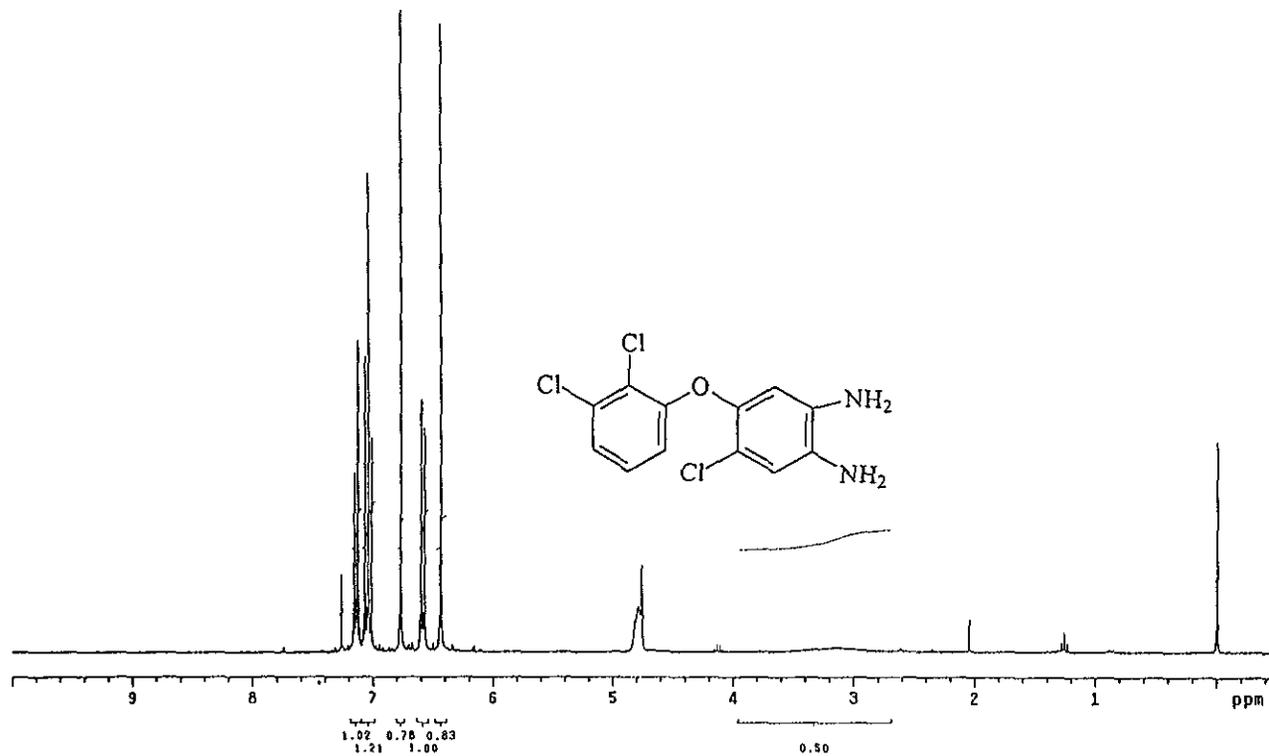
ESPECTRO No. 3. ESPECTRO DE MASAS DE 4-CLORO-5-(2,3-DICLOROFENOXI)-2-NITROANILINA (5).



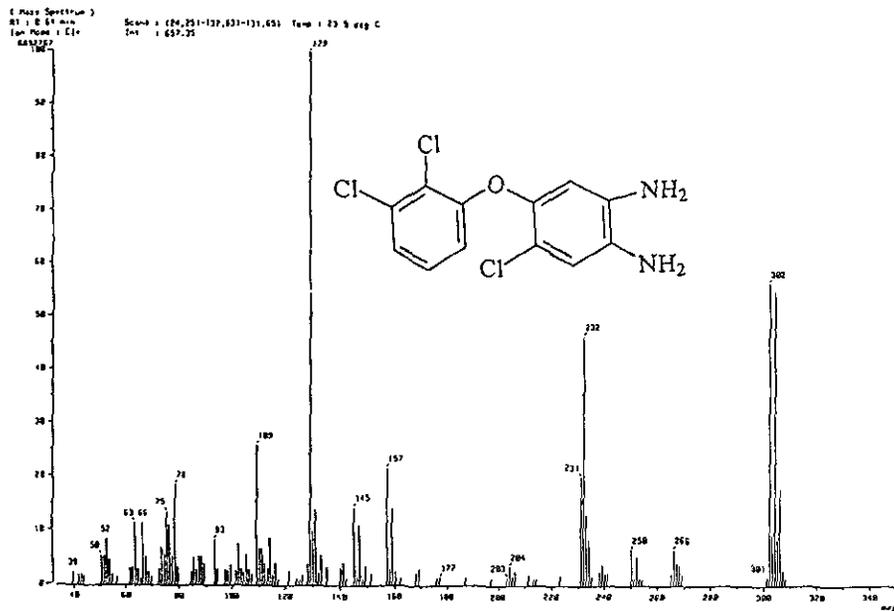
ESPECTRO No. 4. ESPECTRO DE IR DE 4-CLORO-5-(2,3-DICLOROFENOXI)-O-FENILENDIAMINA (6).



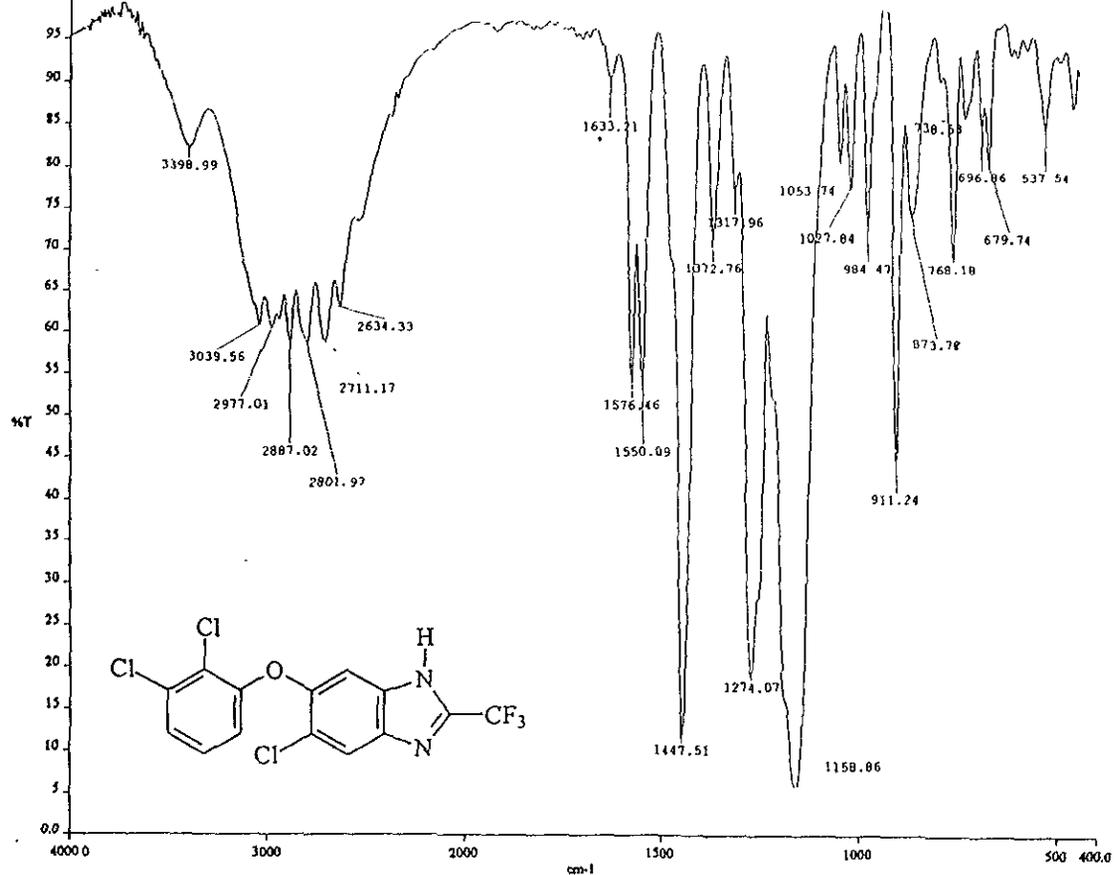
ESPECTRO No. 5. ESPECTRO DE RMN <sup>1</sup>H DE 4-CLORO-5-(2,3-DICLOROFENOXI)-O-FENILENDIAMINA (6).



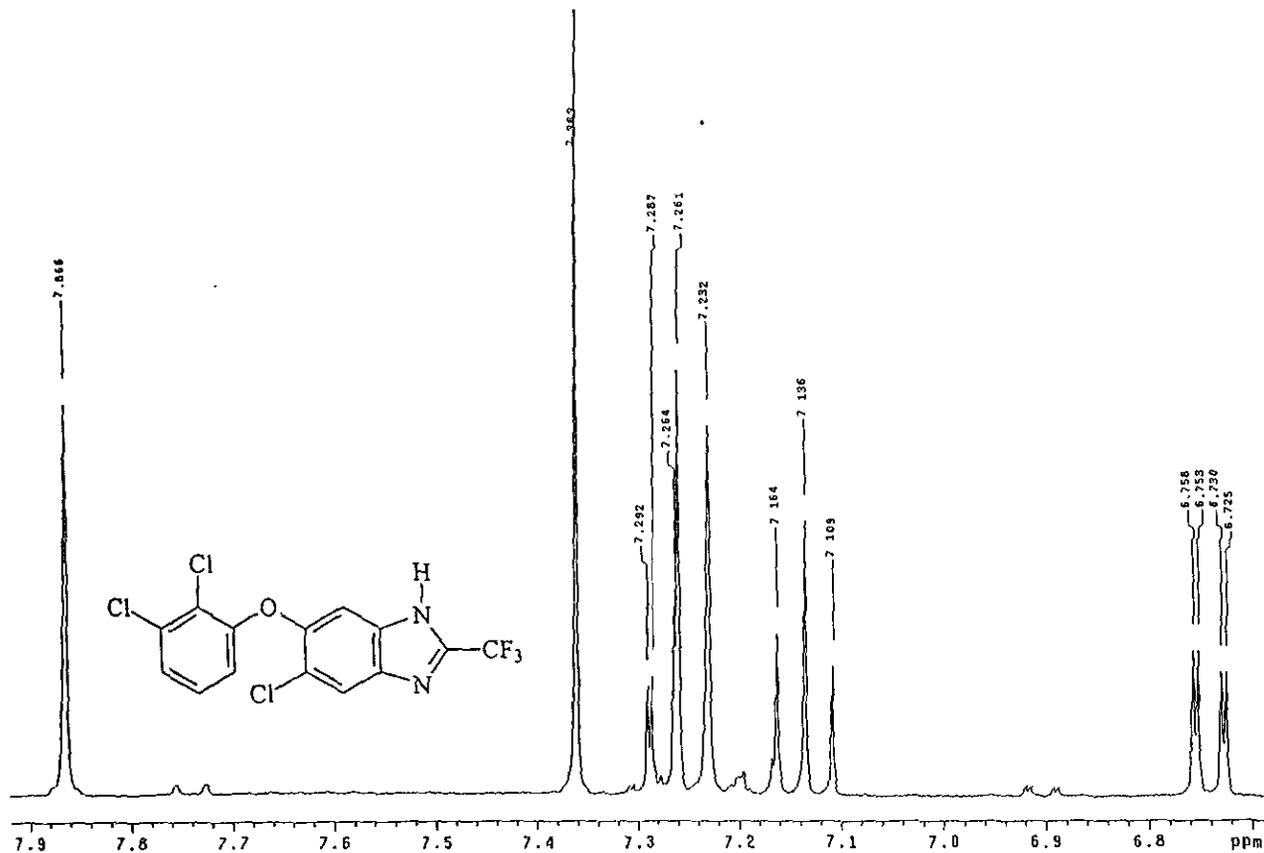
ESPECTRO No. 5A. ESPECTRO DE RMN  $^1\text{H}$  DE 4-CLORO-5-(2,3-DICLOROFENOXI)-O-FENILENDIAMINA (6)  
(INTERCAMBIO CON  $\text{D}_2\text{O}$ ).



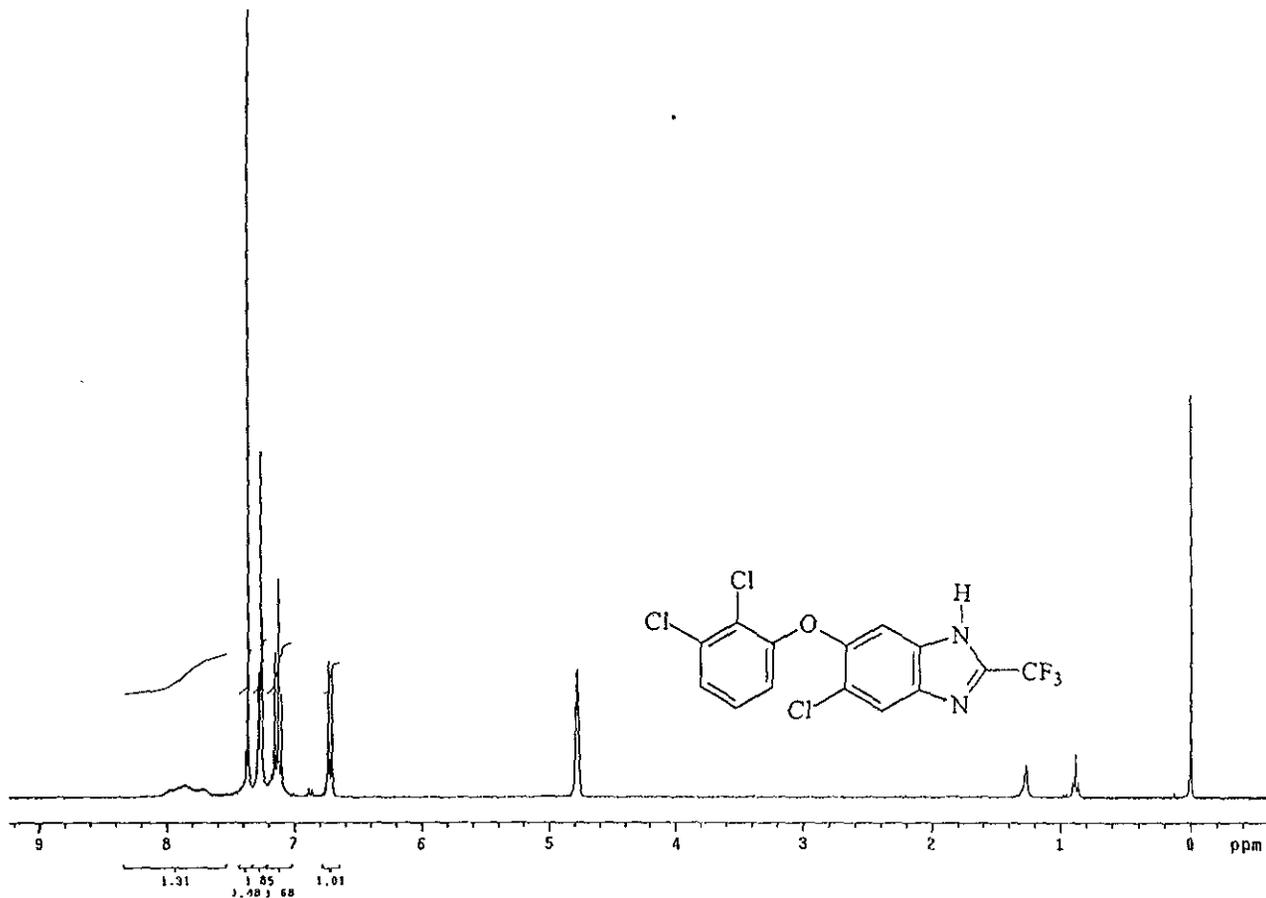
ESPECTRO No. 6. ESPECTRO DE MASAS DE 4-CLORO-5-(2,3-DICLOROFENOXI)-O-FENILENDIAMINA (6).



ESPECTRO No. 7. ESPECTRO DE IR DE 5-CLORO-6-(2,3-DICLOROFENOXI)-2-TRIFLUOROMETIL-1H-BENCIMIDAZOL (7).



**ESPECTRO No. 8. ESPECTRO DE RMN  $^1\text{H}$  DE 5-CLORO-6-(2,3-DICLOROFENOXI)-2-TRIFLUOROMETIL-1H-BENCIMIDAZOL (7).**



ESPECTRO No. 8A. ESPECTRO DE RMN <sup>1</sup>H DE 5-CLORO-6-(2,3-DICLOROFENOXI)-2-TRIFLUOROMETIL-1H-BENCIMIDAZOL (7) (INTERCAMBIO CON D<sub>2</sub>O).

Background Subtract

C:\GCQ\DATA\OT1918\_2

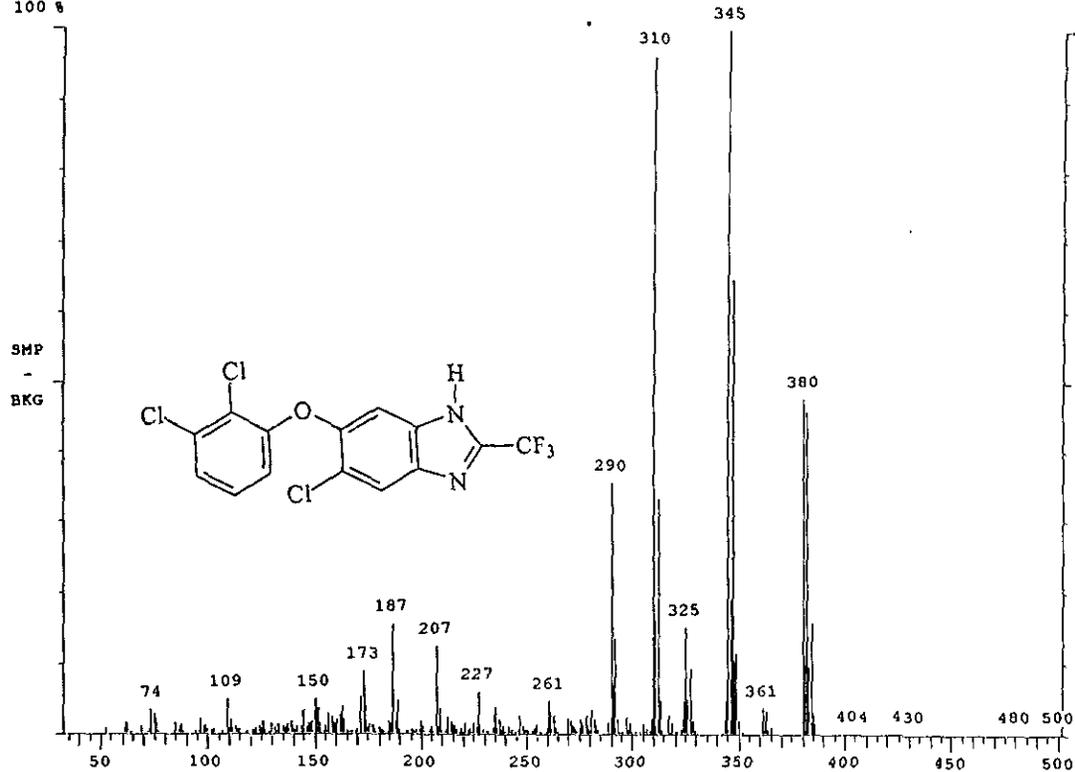
Date: 04/06/99 12:27:26

Comment: USAI, Fac.de Química, UNAM Muestra: RLG-3

Average of: 778 to 782 Minus: 762 to 766

100% = 1875674

100 %



ESPECTRO No. 9. ESPECTRO DE MASAS DE 5-CLORO-6-(2,3-DICLOROFENOXI)-2-TRIFLUOROMETIL-1H-BENCIMIDAZOL (7).

## VI CONCLUSIONES Y EXPECTATIVAS

Después de haber realizado la síntesis del compuesto 7 y la de sus intermediarios se puede decir que la ruta sintética seguida es adecuada. Las conclusiones a las que se puede llegar y las recomendaciones para futuras actividades relacionadas con esta parte del proyecto son :

1. Sobre la reacción de acetilación. Esta reacción se llevó a cabo sin ninguna dificultad, dio el compuesto esperado (2) con rendimiento prácticamente cuantitativo. Se debe tener precaución cuando se adiciona el anhídrido acético, ya que la reacción es exotérmica. Si no se controla la temperatura con baño frío se forman productos secundarios que obligan a purificar el producto crudo. Un mejor control de la reacción y que probablemente sea más económico, podría ser la adición de la 3,4-dicloroanilina (1) sobre el exceso de anhídrido acético. De esta manera se evitaría el uso de ácido acético y se controlaría mejor la temperatura; la cual debe estar por debajo de 70-80°C.
2. La reacción de nitración también se realizó sin dificultades. El éxito de esta reacción radica en que la materia prima 2 este bien seca y pulverizada para que se disuelva en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. y no se hidrolize. El control de la temperatura es importante ya que por debajo de 15°C no se consume la materia prima totalmente y por arriba de 22°C se obtienen productos secundarios de dinitración e hidrólisis. La purificación por maceración en metanol da un producto con la suficiente pureza para que al hidrolizarse en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. dé el compuesto 4 prácticamente puro.
3. La manera más simple de purificar el producto de hidrólisis (4) es por recristalización de ácido acético-agua. Se obtienen agujas rojizas de alta pureza. Por este proceso resulta más económico la obtención de 4 que comprarla. Se podría estudiar más sobre la hidrólisis empleando un medio alcalino en disolventes orgánicos.
4. La reacción de sustitución nucleofílica aromática dio buenos resultados empleando DMF como disolvente. Sin embargo, este disolvente es difícil de eliminar. Para recuperar el producto de reacción se tiene que verter sobre agua y se pierde el disolvente. La recomendación que se tiene es eliminar el disolvente por destilación a presión reducida o bien cambiar a otro disolvente, de preferencia polar aprótico, con menor punto de ebullición como el dimetoxietano (glíma). Otra opción a estudiar es el empleo de otra base más fuerte como el KOH o NaOH.
5. La reacción de reducción tampoco dio dificultades. Es un método limpio y rápido para obtener el compuesto 6. Alternativas por estudiar son la reducción con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O/EtOH o la de ácidos y limaduras de hierro o polvo de zinc.
6. Las dificultades se presentaron en la reacción de ciclación con el anhídrido trifluoroacético. Esta reacción requiere de más estudio hasta lograr la optimización. Las alternativas probables son vía reducción de la correspondiente 2-nitro(trifluorometil)acetanilida, y vía CF<sub>3</sub>COOH y HCl 4N.
7. Se logró identificar cada uno de los compuestos preparados. Los tres primeros (2, 3 y 4) por sus constantes de p.f., los cuales fueron concordantes con los reportados. Los compuestos no descritos anteriormente (5, 6 y 7) se pudieron identificar por sus datos de IR, RMN <sup>1</sup>H y Masas.
8. Se adquirió experiencia en trabajo de laboratorio durante el proceso de síntesis de los compuestos. Entre las técnicas más importantes aprendidas están la cromatografía en capa fina y columna, la hidrogenación catalítica, la realización de reacciones en

condiciones anhidras, el manejo de reacciones a nivel de 100 g o más, las técnicas de purificación, por recristalización entre otras.

9. De gran importancia es la preparación del compuesto 7 a mayor escala y la determinación de la actividad fasciolicida. Esta tesis comprendió el estudio preliminar de síntesis. Con la experiencia adquirida se puede optimizar el proceso.

## VII BIBLIOGRAFIA

1. Fairweather, J.; Boray, J. C. Fasciolícidés: efficacy, actions, resistance and its management. *Vet. J.* 1999, 158 (2), 81-112.
2. Soulsby, E. J. L. Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos. 7ª. Ed. México (DF): Nueva Editorial Interamericana, 1987.
3. Urquhart, G. M.; Armour, J.; Duncan, J. L.; Dunn, A. M.; Jennings, F. W. *Veterinary Parasitology*. 5<sup>th</sup> ed. London, Longmans Scientific & Technical, 1992.
4. Encinas-García, R.; Quiroz-Romero, H.; Guerrero-Molina, C.; Ochoa-Galván, P. Frecuencia de fascioliasis hepática e impacto económico en bovinos sacrificados en Ferrería, México, D.F., *Vet. Mex.* 1989, 20, 423-426.
5. Chen, M. G.; Mott, K. E. Progress in assessment of morbidity due to *Fasciola hepatica* infection. *Trop. Dis. Bull.* 1990, 87, R1-R37.
6. Massoud, J. Fascioliasis outbreak of man and drug test (triclabendazole) in Caspian Littoral, northern part of Iran. En *Proceedings of the seventh International Congress of Parasitology, Paris 1990*. Bulletin de la Société Française de Parasitologie, 1989, 8 (suppl. 1), 438.
7. Boray, J. C. Chemotherapy of infections with Fasciolícidés. En *Immunology, Pathobiology and Control of Fasciolosis*, ed. J. C. Boray, pp. 83-97. Rahway, New Jersey: MSD AGVET. 1997.
8. Malone, J. B. The landscape epidemiology of fasciolosis: geographic determinants of disease risk. In *Immunology, Pathobiology and Control of Fasciolosis*, ed. J. C. Boray, pp. 65-81. Rahway New Jersey: MSD AGVET. 1997.
9. Boray, J. C. Trematode infections of domestic animals. En *Chemotherapy of parasitic Diseases*, ed. W. C. Campbell & R. S. Rew, pp. 401-425. New York: Plenum Press. 1986.
10. Apt, W.; Aguilera, X.; Vega, F.; Miranda, C.; Zulantay, I.; Perez, C.; Gabor, M., Apt. P. Treatment of human chronic fascioliasis with triclabendazole: drug efficacy and serologic response. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995, 52(6), 532-535.
11. Arjona, R.; Riancho, J. A.; Aguado, J. M.; Salesa, R.; González-Macías, J. Fascioliasis in developed countries: a review of classic and aberrant forms of the disease. *Medicine (Baltimore)*. 1995, 74 (1), 13-23.
12. El-Karaksy, H.; Hassanein, B.; Okasha, S.; Behairy, B.; Gadallah, I. Human fascioliasis in Egyptian children: successful treatment with triclabendazole. *J. Trop. Pediatr.* 1999, 45(3), 135-138.
13. Gallay, J. J.; Kuhne, M.; Meyer, A.; Rechsteiner, O.; Schellenbaum, M. 2-Alkyl-, 2-Alkylsulphinyl- and 2-Alkylsulfonyl-6-Phenylbenzimidazoles as Anthelmintic agents. Patente Belga cedida a Ciba Geigy No. 865870 (1978); correspondiente a la patente US No. 4, 197, 307 (1980).
14. Mohammed Ali, N. A. K.; Bogan, J.A.; Marriner, S.E.; Richards, R.J. Pharmacokinetics of triclabendazole alone or in combination with fenbendazole in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1986, 9, 442-445.
15. Hennessy, D. R.; Lacey, E.; Steel, J. W.; Prichard, R. K. The Kinetics of triclabendazole disposition in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1987, 10, 64-72.

16. Quiroz-Romero, H.; Ibarra-Velarde, F.; Vera-Montenegro, Y. Eficacia del triclabendazol contra formas inmaduras de *Fasciola hepatica* y la ganancia de peso en bovinos. *Vet. Mex.* 1988, 19, 29-33.
17. Boray, J. C.; Crowtoot, P.D.; Strong, M.B.; Allison, J. R.; Schellenbarinm, M.; Von Orelli, M.; Sarasin, G. Treatment of immature and mature *Fasciola hepatica* infections in sheep with triclabendazole. *Vet. Rec.* 1983, 113, 315-317.
18. Bennett, J.L.; Kohler, P.; *Fasciola hepatica*: Action in vitro of triclabendazole on immature and adult stages. *Experimental Parasitology.* 1987, 63, 49-57.
19. Craig, T. M.; Huey, R. L. Efficacy of triclabendazole against *Fasciola hepatica* and *Fascioloides magna* in naturally infected calves. *Am. J. Vet. Res.* 1984, 45(8), 1644-1645.
20. Wolff, K.; Eckert, J.; Schneiter, G.; Lutz, H. Efficacy of triclabendazole against *Fasciola hepatica* in sheep and goats. *Vet. Parasitol.* 1983, 13, 145-150.
21. Boray, J.C. Trematode infections of domestic animals. En *Chemotherapy of Parasitic diseases.* W.C. Campbell and R.S. Rew (eds.). Plenum Press, New York, 1986, p. 401-425.
22. Lipkowitz, K. B.; McCracken, R.O. A molecular modeling approach to in vivo efficacy of triclabendazole. *J. of Parasitol.* 1991, 77, 998-1005.
23. Buechel, K. H.; Flucke, W. Anthelmintic 4, 5, 6, 7-tetrachloro-2-(trifluorometil)benzimidazole. *Chem. Abs.* 1972, 76, 116.
24. Townesnd, L. B.; Wise, D. S. The synthesis and chemistry of certain anthelmintic benzimidazoles. *Parasitol. Today.* 1990, 6, 107-112.
25. Brown, H.D.; Matzuk, A. R.; Ilves, I.R.; Peterson, L.H.; Harris, S.A.; Sarret, L.H., Egerton, J. R.; Yaktis, J.J.; Campbell, W.C.; Cuckler, A.C. Antiparasitic Drugs. IV. 2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole, A new Anthelmintic. *J. Am. Chem Soc.* 1961, 83, 1764-1765.
26. Tocco, D.J. The Metabolic Fate of Thiabendazole in sheep. *J. Med. Chem.* 1964, 7, 399-405.
27. Sharma, S. Design of new drugs for helminth diseases: lead optimization in benzimidazoles. *Adv. Drug Res.* 1994, 25, 103-172.
28. Sharma, S.; Abuzar, S. The benzimidazole anthelmintics. Chemistry and biological activity. *Prog. Drug Res.* 1983, 27, 85-161.
29. Sharma, S. Benzimidazoles. En: *Approaches to design and synthesis of antiparasitic drugs.* (Edited by Anand, N.), pp. 195-238. Else Vier Science B. V. The Netherlands, Amsterdam, 1997.
30. Iddon, B.; Kutschy, P.; Robinson, A.G.; Suschitzky, H.; Kramer, W.; Neugebauer, F.A. 2*H*-Benzimidazoles (isobenzimidazoles). Part 7. A new route to triclabendazole (5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-methylthio-1-*H*-benzimidazole) and congeneric benzimidazoles. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1992, 1, 3129-3134.
31. *J. Chem. Soc.* 1950, 1, 515-1519.
32. Van Allan, J.A. Deacon, B. D. 2-Mercaptobenzimidazol. *Org. Synth. Coll. Vol. IV.* 1963, 569-570.
33. *J. Prakt. Chemie.* 1907, 75, 323-327.
34. *Chem. Ver.* 1887, 20, 228-232.
35. *Ann.* 1883, 221, 1-34; 1885, 228, 243-247.
36. Frick, W.; Weiss, A. Verfahren zur herstellung von halogenierten nitranilinen. Patente Suiza No. 462, 847, 1968.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

37. Phillips, M. A. The formation of 2-substituted benzimidazoles. *J. Chem. Soc.* 1928, 2393-2399.
38. Holan, G.; Samuel, E.L.; Ennis, B.C.; Hinde, R.W. 2-Trihalogenomethylbenzazoles. Part I. Formation. *J. Chem. Soc. (c)*, 1967, 20-25.
39. Bishop, B.C.; Jones, A.S.; Tatlow, J.C.; The synthesis of some perfluoroalkylbenzimidazoles. *J. Chem. Soc.*, 1964, 3076-3080.
40. Ibarra, V.F.; Montenegro, C.N.; Flores, C.J.; Hernández, C.A., Castillo, B.R. Evaluación de cuatro vehículos para formular un fasciolicida experimental. *Vet. Méx.*, 2000, 31(1), 47-51 y referencias que ahí se citan.
41. (a) *Belstein Organische Chemie, Band XIII*, 626; (b) Roberts et al. *J. Org. Chem.* 1959, 24, 654-659.
42. *Belstein Organische Chemie, Band XII*, 734.
43. Acheson, R.M.; Taylor, G.A.; Muriel, L.T. The synthesis of some benzimidazoles. *J. Chem. Soc.* 1958, 3750-3752.
44. *Manual de Productos Químicos Finos y equipo de Laboratorio Aldrich, México-USA.* 1998-1999, Compuesto D6, 800-2, p.548.
45. Averkin, E.A.; Beard, C.C.; Dvorak, C.A.; Edwards, J.A.; Fried, J.H.; Kilian, J.G.; Schiltz, R.A. Methyl 5(6)-phenylsulfinyl-2-benzimidazolecarbamate, a new, potent anthelmintic. *J. Med. Chem.* 1975, 18, 1164-1166.