

00550
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de Derivados *N*-Metilados
del Mebendazol

Envío a la Dirección General de Bibliotecas de
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recacional.
NOMBRE: Aaron Rodríguez Welton
FECHA: 2 de Julio 2003
FIRMA: [Signature]

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

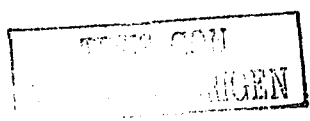
Químico: Aaron Rodríguez Welton



TUTOR: Dr. Rafael Castillo Bocanegra

AÑO 2003

A





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PAGINACION

DISCONTINUA

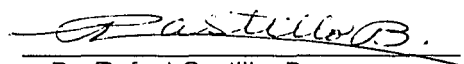
JURADO

Presidente: Dr. Eugene Bratoeff Titeff
Vocal: Dr. Gustavo Alberto García de la Mora
Secretario: Dr. Héctor Luna Contra
Primer suplente: Dr. Benjamín Ortiz Mendoza
Segundo suplente: Dr. Enrique Ángeles Anguiano

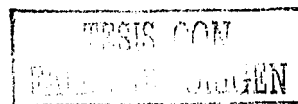
Sustentante:


Químico Aaron Rodríguez Welton

Asesor:

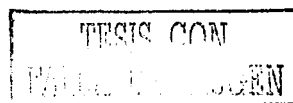

Dr. Rafael Castillo Bocanegra

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 122 del Departamento de Farmacia, Conjunto E, Facultad de Química, UNAM.
Bajo la dirección del Dr. Rafael Castillo Bocanegra.



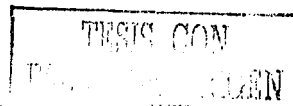
ÍNDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	iii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Generalidades sobre antihelmínticos	3
2.2 Síntesis de bencimidazoles	8
2.3 Síntesis de 1-metilbencimidazoles	9
2.3.1. A partir de bencimidazoles	9
2.3.2 A partir de 2-nitroanilinas	10
2.3.3 A partir de cloronitrobenzenos	12
3. OBJETIVOS	13
4. METODOLOGÍA	15
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL	16
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
6.1 Resultados de constantes físicas y rendimientos	20
6.2 Discusión de los datos obtenidos	25
6.3 Síntesis del Mebendazol	25
6.4 Síntesis del compuesto A	28
6.5 Síntesis del compuesto B	30
6.6 Síntesis del compuesto C	33



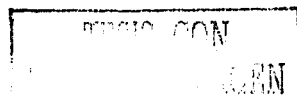
7. PARTE EXPERIMENTAL	35
7.1 Instrumentación	35
7.2 Cromatografía	36
7.3 Técnicas para la preparación de intermediarios y productos finales	37
7.3.1. Ácido 4-nitrobenzoico (1).	37
7.3.2 Cloruro de 4-nitrobenzoilo (2).	37
7.3.3 4-Nitrobenzofenona (3).	38
7.3.4 4-Aminobenzofenona (4).	38
7.3.5 <i>N</i> -(4-Benzoilfenil)acetamida (5).	39
7.3.6 <i>N</i> -(4-Benzoil-2-nitrofenil)acetamida (6).	39
7.3.7 4-Amino-3-nitrobenzofenona (7).	39
7.3.8 3,4-Diaminobenzofenona (8).	40
7.3.9 <i>N</i> -[5(6)-benzoil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]]carbamato de metilo, (Mebendazol).	40
7.4 Síntesis de <i>N</i>-(5-benzoil-1-metilbenzimidazol-2-il) carbamato de metilo (A).	41
7.4.1 <i>N</i> -(4-Benzoil-2-nitrofenil)- <i>N</i> -metilacetamida (9).	41
7.4.2 (4-Metilamino)-3-nitrobenzofenona (10).	41
7.4.3 3-Amino-4-(metilamino)benzofenona (11).	42
7.4.4 <i>N</i> -(5-benzoil-1-metilbenzimidazol-2-il) carbamato de metilo (A).	42
7.5 Síntesis de <i>N</i>-(6-benzoil-1-metilbenzimidazol-2-il) carbamato de metilo (B).	42
7.5.1 Cloronitrotoluenos (12).	42
7.5.2 Ácido 3-cloro-4-nitrobenzoico (13).	43
7.5.3 Cloruro de 3-cloro-4-nitrobenzoilo (14).	43
7.5.4 3-Cloro-4-nitrobenzofenona (15).	44
7.5.5 (3-Metilamino)-4-nitrobenzofenona (16).	44
7.5.6 4-Amino-3-(metilamino)benzofenona (17).	45

0



7.5.7 <i>N</i> -(6-benzoil-1-metilbenzimidazol-2-il) carbamato de metilo (B).	45
7.6 Síntesis de <i>N</i> -[5(6)-benzoil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]- <i>N</i> -metilcarbamato de metilo (C).	46
8. CONCLUSIONES	47
9. BIBLIOGRAFÍA	48
ANEXO 1 (espectros)	50

E



RESUMEN

Hasta hace poco tiempo se consideraba que los bencimidazol carbamatos, albendazol y mebendazol, tenían únicamente acción antihelmíntica; sin embargo, estudios recientes han demostrado que estos compuestos son muy efectivos contra protozoarios como *Giardia lamblia* y *Trichomona vaginalis*.

La actividad antihelmíntica de los bencimidazol carbamatos parece estar relacionada a una acción antimitótica selectiva, debido a la unión preferencial de estos agentes a la tubulina de los helmintos sobre la tubulina de los mamíferos. Se ha sugerido que para que la molécula del bencimidazol carbamato ejerza un efecto sobre la tubulina, ésta debe tener un hidrógeno en la posición 1.

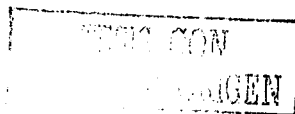
Aparte del hecho de que los bencimidazol carbamatos se unen a la tubulina, existe poca información precisa sobre el mecanismo de acción de los bencimidazoles respecto a su actividad antiprotozoaria.

El común denominador de estos compuestos es el núcleo del bencimidazol, un sustituyente en la posición 2 y en la posición 5(6) otro sustituyente de diversa naturaleza, que de alguna forma impide el rápido metabolismo por hidroxilación en esta posición.

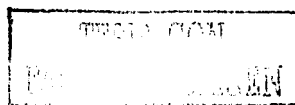
A pesar de su amplio espectro de actividad, estos compuestos tienen poca solubilidad, por lo que se absorben pobremente y alcanzan concentraciones bajas en plasma.

Teniendo como base lo anterior se sintetizaron tres derivados *N*-metilados del mebendazol, los cuales serán evaluados posteriormente para determinar su actividad antiparasitaria, con el fin de contar con información básica sobre los requerimientos estructurales para esta actividad biológica y el mecanismo de acción de los bencimidazoles sobre helmintos y protozoarios.

Los compuestos sintetizados son: *N*-(5-benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo **A**; *N*-(6-benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo **B**; *N*-[5(6)-benzoil-1*H*-bencimidazol-2-il]-*N*-metilcarbamato de metilo **C**. Se logró obtener el compuesto **A** a partir del 4-nitrotolueno; el compuesto **B** a partir del 3-clorotolueno; y para obtener a **C** se metiló directamente el mebendazol.



La elucidación estructural de todos los compuestos preparados, así como la de sus intermediarios, se determinó por los datos espectroscópicos y espectrométricos.



ABSTRACT

Benzimidazole carbamates are well known as anthelmintic drugs; however, recent studies have demonstrated that albendazole and mebendazole are very effective, *in vitro*, against protozoa such as *Giardia lamblia* and *Trichomona vaginalis*.

The anthelmintic activity of benzimidazole carbamates appears to be related to their selective antimitotic action, due to their preferential binding of these agents to helminthic tubulin, over mammalian tubulin. It has been suggested that the benzimidazole carbamate molecule must bear a hydrogen at position 1, in order to present this activity.

Studies on the mechanism of action of benzimidazole carbamates on protozoa are as yet unknown.

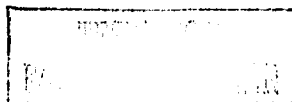
There are some common structural features in these compounds, such as a benzimidazole ring, a substituent at position 2, and at position 5(6) a substituent that somehow prevents early metabolism.

In spite of the wide spectrum of activity shown by these compounds, their solubility is very poor; consequently, the bioavailability and plasma concentrations are low.

In order to have basic information about the structural requirements for the biological activity and the mechanism of action of these agents on helminths and protozoa, we synthesized three *N*-methyl derivatives of mebendazole.

The synthesized compounds, are: Methyl *N*-(5-benzoyl-1-methylbenzimidazole-2-yl)carbamate (**A**); Methyl *N*-(6-benzoyl-1-methylbenzimidazole-2-yl)carbamate (**B**); and Methyl *N*-[5(6)-benzoyl-1*H*-benzimidazole-2-yl]-*N*-methylcarbamate (**C**).

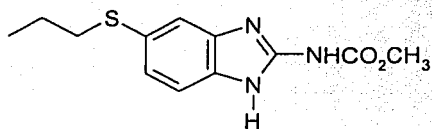
The structure of all the synthesized compounds was established by spectroscopic and spectrometric data.



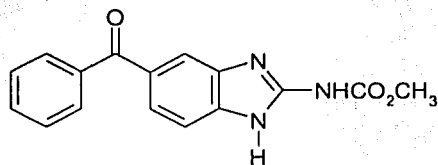
1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades parasitarias, tanto las helmintosis como las protozoosis, siguen siendo un problema de salud pública en nuestro país y en muchas partes del mundo, especialmente en países en vías de desarrollo.¹ Las infecciones causadas por estos parásitos ocupan uno de los primeros lugares como causa de morbilidad y afectan principalmente a la población infantil.²

Para el tratamiento de las helmintosis se han empleado exitosamente los carbamatos bencimidazólicos (CB), como el albendazol y el mebendazol.³



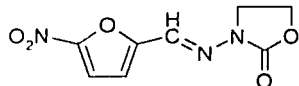
Albendazol



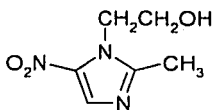
Mebendazol

Los CB son fármacos de uso universal en medicina humana y veterinaria. Estructuralmente tienen el grupo carbamato de metilo en la posición 2 y un sustituyente de diversa naturaleza en la posición 5. Este patrón de sustitución confiere a la molécula de CB alta polaridad y baja biodisponibilidad; por consiguiente, son empleados para el tratamiento de las parasitosis intraintraestinales.

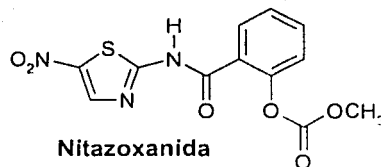
Por otro lado, para el tratamiento de las protozoosis se emplean nitroderivados del furano (furoxona), imidazol (metronidazol) y tiazol (nitazoxanida), los cuales presentan efectos secundarios indeseables.⁴



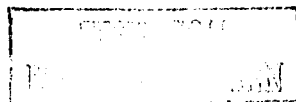
Furoxona



Metronidazol

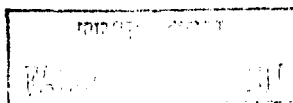


Nitazoxanida



Hasta hace poco tiempo se consideraba que los bencimidazol carbamatos tenían únicamente acción antihelmíntica; sin embargo, estudios recientes han demostrado que estos compuestos son efectivos contra protozoarios como *Giardia lamblia* y *Trichomona vaginalis*.^{5,6,7} El mecanismo de la actividad antiprotozoaria de los CB no se conoce todavía.

Dada la importancia de las enfermedades parasitarias discutidas con anterioridad, surge la necesidad de conocer más sobre los requerimientos estructurales de los derivados bencimidazólicos para la actividad antiparasitaria. En esta tesis se contribuye a este conocimiento a través de la síntesis de tres derivados *N*-metilados del mebendazol, los cuales serán evaluados posteriormente para determinar su potencial antiparasitario.



2. ANTECEDENTES

2.1. Generalidades sobre antihelmínticos

Los antihelmínticos son fármacos usados para combatir las enfermedades parasitarias originadas por gusanos, llamados científicamente helmintos. Estos compuestos actúan ya sea por destrucción de los helmintos o bien, expulsándolos de los pacientes enfermos.⁸ La mayoría de las infecciones por helmintos son adquiridas por contacto con: a) animales infectados, b) tierra contaminada con excrementos humanos o de animales, c) agua infectada con huevecillos y d) la ingestión de carne frías y legumbres contaminadas.⁹ Las helmintosis son las enfermedades parasitarias más extendidas y comunes en el mundo. Las estadísticas muestran que un tercio de la población humana sufre de este tipo de enfermedades, y en muchos casos son infecciones múltiples. Algunas de estas infecciones pueden pasar inadvertidas, en cuyo caso se llega a establecer una relación entre el huésped y el parásito que puede durar años. También existen otras en las cuales se puede provocar debilitamiento, anemia o hasta la muerte del huésped. Por otro lado, estas enfermedades también afectan a la ganadería, ya que los animales domésticos son vulnerables a los helmintos, lo que provoca grandes pérdidas económicas.

La ruta a seguir para combatir las helmintosis debe tomar en cuenta varios factores:

- a) la naturaleza del parásito
- b) el ciclo de vida del helminto
- c) el huésped intermedio
- d) el vector mediante el cual se disemina el parásito
- e) el sitio de infección
- f) el huésped definitivo y
- g) los fármacos que serán usados en la quimioterapia.^{8,9}

Los primeros antihelmínticos fueron extractos de plantas y aunque en la actualidad se consideran obsoletos, en México todavía se emplean en la medicina tradicional. Los compuestos de arsénico y antimonio se emplearon durante varios siglos con la desventaja de que eran inespecíficos y altamente tóxicos. En el siglo pasado se

desarrollaron nuevos compuestos, tales como el melarsoprol y estibocaptato. En la literatura se encuentran descritos los compuestos antihelmínticos que no están relacionados estructuralmente, los cuales han sido desplazados por el uso de los derivados bencimidazólicos.⁸ Estos compuestos surgieron a raíz de la aparición del tiabendazol en 1961.³ En la Tabla 1 se muestra la estructura de los principales derivados del bencimidazol empleados en el tratamiento de las diversas helmintosis. Las correlaciones estructura-actividad realizadas en los derivados bencimidazólicos antihelmínticos indican lo siguiente.¹⁰

- a) La presencia de sustituyentes en la posición 5 no aumenta la potencia necesariamente.
- b) Cuando existe un sustituyente en la posición 5, el cual evita la inactivación metabólica por hidroxilación, los compuestos resultantes tienen mayor actividad antihelmíntica.
- c) El sustituyente en la posición 2 puede ser un grupo carbamato de metilo o un anillo aromático o heteroaromático sin perder la potencia antihelmíntica; sin embargo, la toxicidad se ve incrementada con los anillos aromáticos y heteroaromáticos.

Cabe mencionar que no se han realizado estudios conducentes a determinar la importancia que tiene el hidrógeno en la posición 1, con respecto a la afinidad y a la actividad intrínseca de los derivados bencimidazólicos antiprotozoarios.

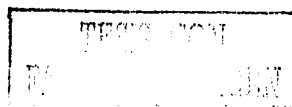
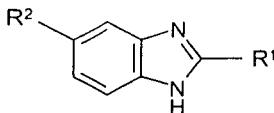


Tabla 1. Derivados del bencimidazol con actividad antihelmíntica



Compuesto	R ¹	R ²
Tiabendazol		H
Cambendazol		—NHCO ₂ CH(CH ₃) ₂
Albendazol	—NHCO ₂ CH ₃	—SCH ₂ CH ₂ CH ₃
Fenbendazol	—NHCO ₂ CH ₃	—S—
Flubendazol	—NHCO ₂ CH ₃	
Mebendazol	—NHCO ₂ CH ₃	
Oxfendazol	—NHCO ₂ CH ₃	
Oxibendazol	—NHCO ₂ CH ₃	—OCH ₂ CH ₂ CH ₃
Parbendazol	—NHCO ₂ CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

Los compuestos bencimidazólicos que más se han utilizado en el tratamiento de diversas helmintosis en humanos han sido el mebendazol y actualmente el albendazol.³

Todos los bencimidazoles, excepto el mebendazol, presentan el mismo modo de acción farmacológico, que es la inhibición de la fumarato reductasa, bloqueando la

formación de enlaces de alta energía (ATP), resultando en la parálisis muscular y consecuente muerte del parásito.^{8,9, 11}

Uno de los compuestos bencimidazolicos más importantes es el mebendazol,¹² *N*-[5(6)-benzoil-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo. Fue introducido al mercado en 1972,¹³ es un antihelmíntico de amplio espectro para la erradicación de nematodos y cestodos, como: *Trichuris trichiura* (*tricocéfalos*), *Ascaris lumbricoides* (lombrices), *Taenias* (solitarias), *Hymenolepis nana*, e infecciones mixtas.

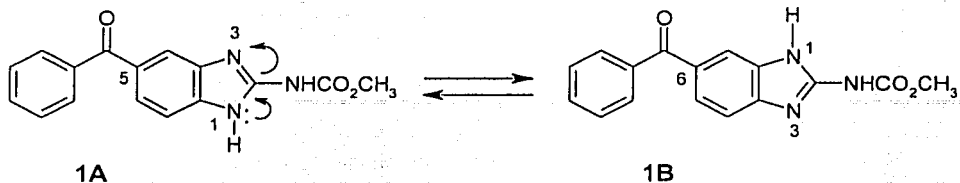
Para el mebendazol, el principal mecanismo de acción propuesto es la inhibición del transporte de la glucosa. Induce la desaparición de los microtúbulos cicloplasmáticos,⁸ coincidiendo con un bloqueo en el transporte de secreciones granulares y disminución del movimiento de otras sustancias subcelulares como la glucosa. En ausencia de glucosa, y sin reservas de glucógeno, la capacidad de producir ATP disminuye y por tanto, el parásito muere.^{3,12}

Los bencimidazoles pueden tener más de un sitio de acción. Ya sea inhibición de la fumarato reductasa, inhibición de la captación de glucosa o desacoplamiento del transporte electrónico; no importa cual de éstos sea, todos estos sitios de acción quedan dentro de un proceso elemental: el metabolismo energético.

Hasta la fecha no se conoce como influyen las diferencias en la estructura de los bencimidazoles en su modo de acción, pero se sabe que simples modificaciones estructurales a menudo resultan en diferentes modos de acción y por consiguiente en espectro antihelmíntico.

Se ha sugerido que para que la molécula del bencimidazol carbamato ejerza su efecto sobre la tubulina, éste debe de tener un hidrógeno en la posición 1.¹⁴ Considerando que el mebendazol tiene un hidrógeno en la posición 1, éste puede existir como mezcla de dos compuestos debido al efecto tautomérico.

TAUTOMERÍA DEL MEBENDAZOL



La numeración sistemática del anillo del bencimidazol se muestra en la estructura 1A, aunque el bencimidazol se representa con el hidrógeno unido al nitrógeno 1, existe un rápido intercambio entre los átomos de -NH- y =N- , lo que hace que la posición relativa del sustituyente que antes era 5 (1A) pase a la posición 6 (1B).

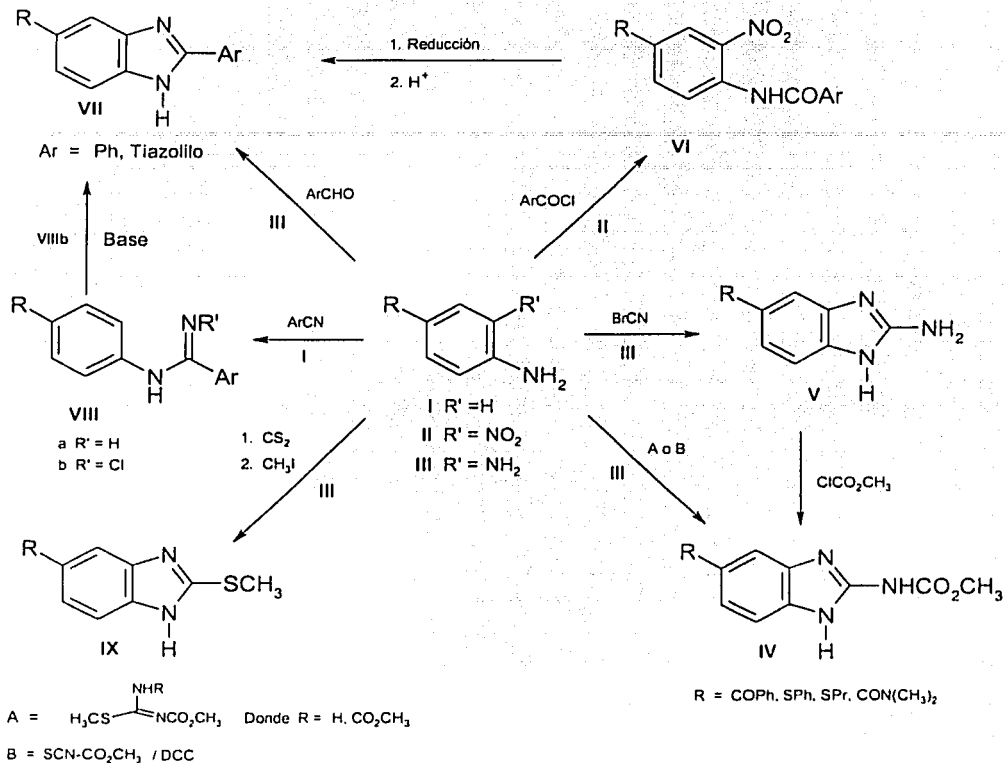
Este hecho lleva a la incertidumbre de cual estructura es la responsable de la actividad biológica si 1A, 1B o ambas.

En vista de que no es factible aislar a los tautómeros, pero sí es posible la síntesis de isómeros *N*-metilados, en esta tesis se llevó a cabo un estudio encaminado a la obtención de estos derivados, así como la síntesis del derivado *N*-metilado en el carbamato.

2.2. Síntesis de bencimidazoles

En el Esquema 1 de reacción se presenta, de manera resumida, algunos métodos de síntesis de los bencimidazoles más comunes. La mayoría de los bencimidazol-2-carbamatos antihelmínticos (IV) se prepara por condensación de la 1,2-fenilendiamina, adecuadamente sustituida en la posición 4 (III), con 1-metoxicarbonil ó 1,3-di(metoxicarbonil)-S-metilisotiureas en metanol, etanol o algún otro disolvente adecuado.^{3,15} Un método efectivo para preparar (IV) consiste en la ciclación de III con metoxicarbonilisotiocianato en presencia de diciclohexilcarbodiimida (DCC) en acetonitrilo. Alternativamente, las 1,2-fenilendiaminas pueden ciclarse con bromuro de cianógeno para formar los 2-aminobencimidazoles (V) con sustituyentes en la posición 5(6), que por acilación con cloroformiato de metilo dan (IV). Los bencimidazoles con sustituyentes arilo o heteroarilo en C-2 (VII) se obtienen por ciclación de la 1,2-fenilendiamina con el aldehído o el ácido correspondiente en ácido polifosfórico. Otra forma parte de la 2-nitroanilina (II) que se aroila con cloruros de ácido para dar la *N*-(aroil)amino-2-nitroanilinas (VI) las cuales por reducción, seguido de ciclación en medio ácido de la amina obtenida, dan los bencimidazoles (VII) 2-aril sustituidos. También es posible utilizar una anilina (I) como precursor; esto es, si se trata I con un arilnitrilo se obtiene la amidina (VIIIa) la cual se halogena con hipoclorito de sodio o *N*-clorosuccinimida para obtener el derivado *N*-clorado (VIIIb). La ciclación de éste en medio básico lleva a la formación de VII. El método más simple para preparar los derivados 2-metiltilio (IX) consiste en tratar las 1,2-fenilendiaminas (III) con disulfuro de carbono en potasa etanólica, los 2-mercaptopbencimidazoles obtenidos se someten posteriormente a una metilación con yoduro de metilo en medio básico y dan los 2-metiltiliobencimidazoles (IX).

Esquema 1. Métodos sintéticos representativos para los bencimidazoles sustituidos



2.3. Síntesis de 1-metilbencimidazoles

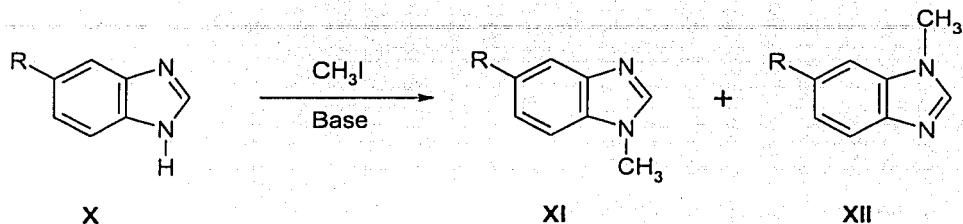
Existen diversos métodos para preparar los 1-metilbencimidazoles, el método seleccionado para la síntesis de un compuesto en particular depende de los sustituyentes en el anillo bencimidazólico.

2.3.1. A partir de bencimidazoles

La *N*-metilación de los bencimidazoles que tienen un sustituyente en el anillo bencenoide lleva a la obtención de una mezcla de dos isómeros. Así, cuando el

bencimidazol 5(6)-sustituido (X) se trata con yoduro de metilo se obtienen los isómeros XI y XII en proporción de 1:1 (Esquema 2).¹⁶

Esquema 2. Método general de *N*-metilación de bencimidazoles



Aún cuando el sustituyente en la posición 5(6) del bencimidazol sea un grupo electroatrayente fuerte, como el grupo nitro, éste no distingue entre uno u otro de los nitrógenos aromáticos y como resultado se obtiene una mezcla de isómeros, uno con el grupo nitro en 5 y otro con el grupo nitro en 6.¹⁷

2.3.2. A partir de 2-nitroanilinas

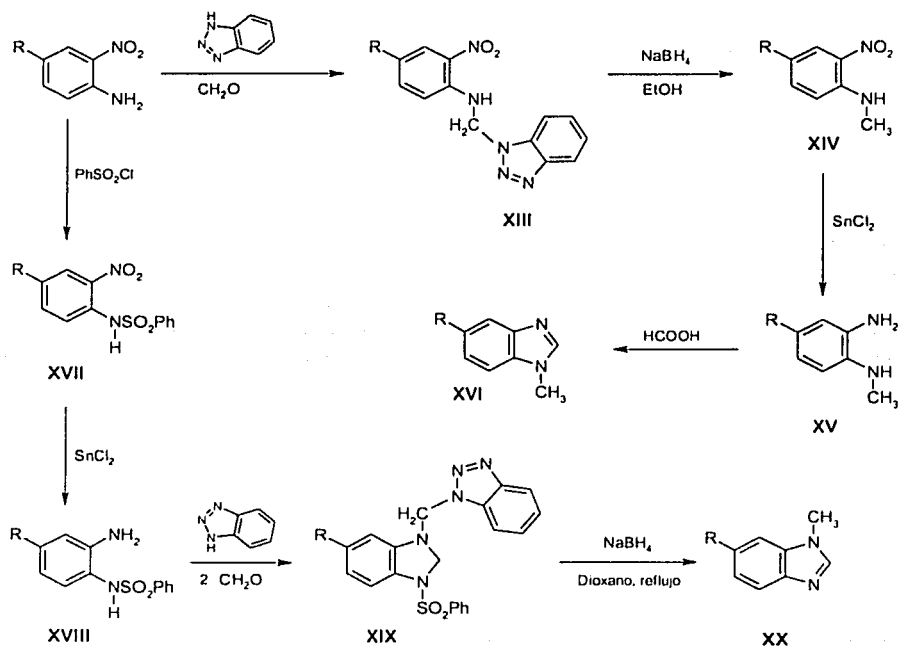
Dado que la mezcla de XI y XII es difícil de separar, se han desarrollado métodos alternos complejos que permiten la obtención de cada isómero. Por ejemplo el 1,5-dimetilbencimidazol se preparó iniciando con la 4-metil-2-nitroanilina, sometida a protección del grupo amino con cloruro de tosilo, *N*-metilación con sulfato de dimetilo en medio básico, hidrólisis del grupo sulfamido con ácido sulfúrico concentrado, reducción del grupo nitro y finalmente una ciclocondensación con ácido fórmico.¹⁸

Estudios recientes realizados por Katritzki y cols. muestran la síntesis selectiva de 1-metilbencimidazoles empleando el benzotriazol y formaldehído como reactivos clave del proceso (Esquema 3).¹⁹

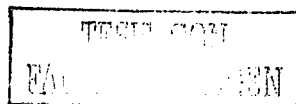
La benzotriazolilmetilación²⁰ de la 4-metoxi-2-nitroanilina da un derivado estable (XIII), que por reducción con borohidruro de sodio en etanol lleva a la *N*-metilanilina

sustituida (XIV). La reducción del grupo nitro en XIV con cloruro estanoso conduce a la diamina (XV), que inmediatamente se ciclocondensa con ácido fórmico originando así el isómero 1-metil-5-metoxibencimidazol (XVI) con un rendimiento global del 62% en 4 pasos. Por otro lado, cuando se protege el grupo amino de la 4-metoxi-2-nitroanilina con cloruro de bencensulfonilo, se obtiene la sulfonamida (XVII). La reducción del grupo nitro en XVII con cloruro estanoso da la amina (XVIII) que con 2 equivalentes de formaldehído y benzotriazol conduce directamente al bencimidazol sustituido (XIX). La posterior reducción de XIX con borohidruro de sodio en dioxano a reflujo lleva al otro isómero (XX), el 1-metil-6-metoxibencimidazol con un rendimiento global del 50% en 4 pasos.

Esquema 3. Ruta sintética para preparar selectivamente 1-metilbencimidazoles



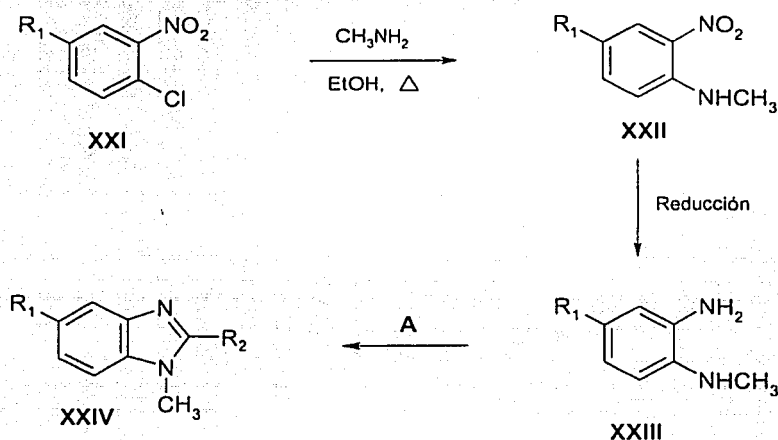
R = H₃CO



2.3.3. A partir de 2-cloronitrobenzenos

En este procedimiento se parte del 2-cloronitrobenzeno (XXI) adecuadamente sustituido (Esquema 4) y se somete a una reacción de sustitución nucleofílica aromática empleando metilamina en etanol. El producto principal de reacción, la *N*-metil-2-nitroanilina (XXII), se somete a reducción para dar la *N*-metil-1,2-fenilendiamina (XXIII), la cual no se aísla por su inestabilidad y se somete inmediatamente a la reacción de ciclocondensación para dar el 1-metilbencimidazol sustituido (XXIV).¹⁹

Esquema 4. Obtención de 1-metilbencimidazoles a partir de 2-cloronitrobenzenos.



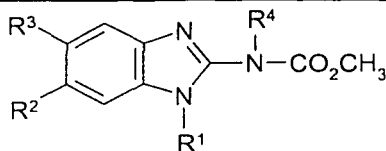
Si A es CS₂/KOH, R₂ = SH
Si A es R₂COOH, R₂ = Alquilo

Si A es BrCN, R₂ = NH₂
Si A es ArCOOH, R₂ = Arilo

3. OBJETIVOS

El propósito del presente trabajo de tesis fue la síntesis del mebendazol y los derivados *N*-metilados siguientes: *N*-(5-benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (**A**); *N*-(6-benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (**B**) y *N*-[5(6)-benzoil-1-*H*-bencimidazol-2-il]-*N*-metilcarbamato de metilo (**C**), los cuales se muestran en la Tabla 2. Así mismo, establecer la identidad de los compuestos sintetizados y sus intermediarios novedosos mediante datos espectroscópicos y espectrométricos.

Tabla 2. Compuestos preparados en esta tesis



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Mebendazol	H	H	Benzoilo	H
A	CH ₃	H	Benzoilo	H
B	CH ₃	Benzoilo	H	H
C	H	H (Benzoilo)	Benzoilo (H)	CH ₃

En estos compuestos se aprecia un grupo metilo en la posición 1, lo cual impide la tautomería inherente de los bencimidazoles. Este hecho permite tener sustituyentes fijos en las posiciones 5 y 6. Así, el mebendazol con un grupo benzoilo en 5(6) tendrá ahora fijo al sustituyente en la posición 5 y al hidrógeno en la posición 6 (**A**) o bien, el grupo benzoilo en la posición 6 y el hidrógeno en 5 (**B**).

En **C** se puede apreciar que el metilo está sobre el nitrógeno del carbamato. Este hecho nos permitirá conocer la importancia de esta *N*-metilación en la actividad antiparasitaria, posteriormente.

Los cambios que se tendrán al introducir el grupo metilo en el mebendazol serán principalmente:

- a) Supresión, si es que existe, de la formación de enlaces de hidrógeno intermolecular, en consecuencia, menor punto de fusión, mayor solubilidad, esperando por consiguiente una mejor absorción.
- b) Una topografía molecular definida, lo que permitirá determinar con mejor precisión los requerimientos estructurales y la geometría molecular para la acción antiparasitaria.

4. METODOLOGÍA

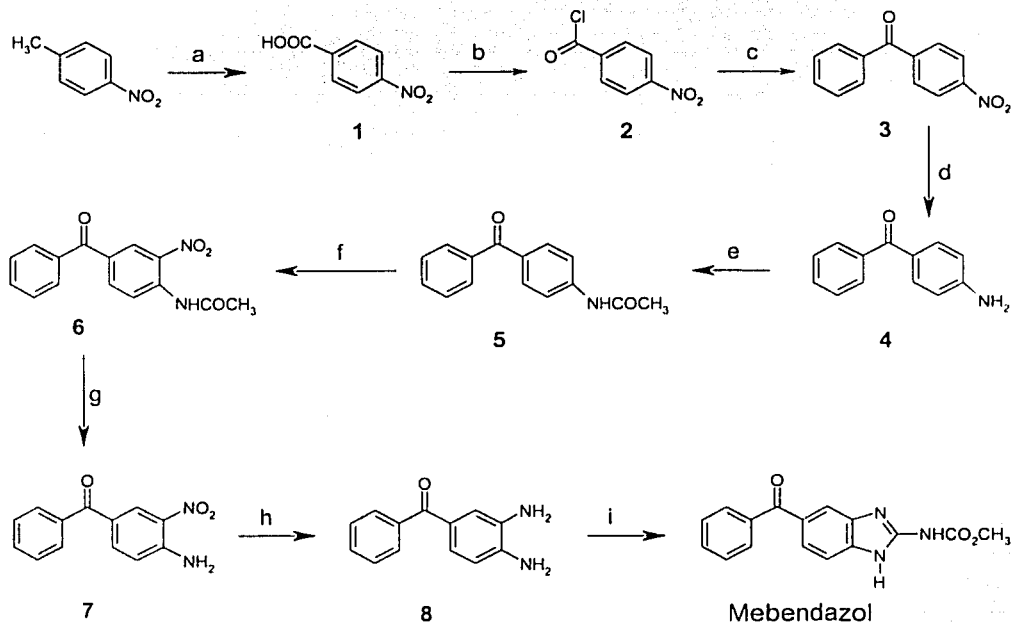
Para mejor comprensión del trabajo realizado en esta tesis, primeramente se describe, de una manera breve, la metodología seguida para la preparación del mebendazol y de los derivados *N*-metilados. Posteriormente se presentan los datos de constantes físicas de R_f y p_f , sistema de purificación y rendimientos, así como sus datos espectroscópicos y espectrométricos obtenidos y se discute la elucidación estructural para cada compuesto, terminando con las conclusiones.

En la parte experimental se detallan los procedimientos seguidos. Se culmina con la bibliografía consultada y en el anexo se presentan los espectros de los compuestos novedosos.

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Para la síntesis del mebendazol se siguió la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5. Ruta sintética seguida para la obtención del mebendazol



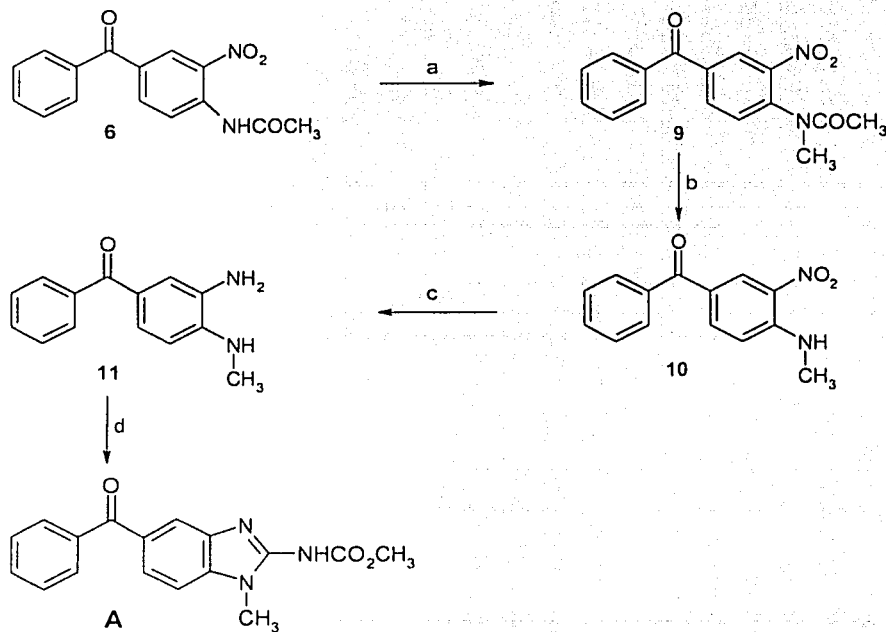
(a) $K_2Cr_2O_7/H_2SO_4$; (b) PCl_5 ; (c) $AlCl_3$, Benceno; (d) H_2 , Pd/C al 5%; (e) $(Ac)_2O$, Acetona; (f) HNO_3 conc/ Ac_2O
(g) $NaOH$, $H_2O/EtOH$; (h) H_2 , Pd/C al 5%; (i) $[H_2NC(NH)SCH_3]_2SO_4$, $ClCO_2CH_3/NaOH$, $AcOH$

Se partió del 4-nitrotolueno, el cual se oxidó con dicromato de potasio en ácido sulfúrico concentrado para obtener el ácido 4-nitrobenzoico (1). Éste se trató con pentacloruro de fósforo y se obtuvo el cloruro de 4-nitrobenzoilo (2); posteriormente se realizó la acilación de Friedel-Craft y la 4-nitrobenzofenona producida (3) se redujo con hidrógeno y paladio sobre carbono para dar la 4-aminobenzofenona (4).

La acetilación de ésta con anhídrido acético llevó a la 4-acetamidobenzofenona (5), que por nitración con ácido nítrico en anhídrido acético permitió obtener la 4-acetamido-3-nitrobenzofenona (6). La hidrólisis de 6 con hidróxido de sodio acuoso y etanol dio la 4-amino-3-nitrobenzofenona (7), la cual, por reducción con hidrógeno y paladio sobre carbono al 5% dio la 3,4-diaminobenzofenona (8); por último, la ciclación con sulfato de *S*-metilisotiuronio en agua y cloroforniato de metilo, primero en medio básico y luego en medio ligeramente ácido, llevó al mebendazol.

Para la síntesis del compuesto A se siguió la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6. Ruta sintética seguida para la preparación de A

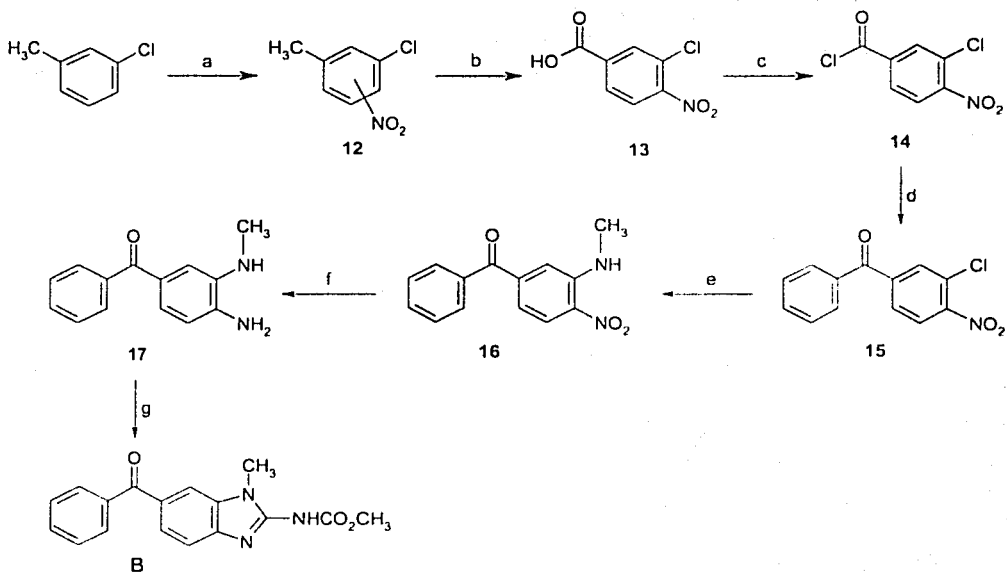


(a) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{DMSO}$, KOH polvo; (b) NaOH/ $\text{H}_2\text{O-EtOH}$; (c) H_2 , Pd/C al 5%; $[\text{H}_2\text{N}(\text{NH})\text{SCH}_3]_2\text{SO}_4$, $\text{ClCO}_2\text{CH}_3/\text{NaOH}$, AcOH

Se aprovechó la *N*-(4-benzoil-2-nitrofenil)acetamida (6), sintetizada con anterioridad, la cual se metiló con sulfato de dimetilo en dimetil sulfóxido e hidróxido de potasio en polvo, a una temperatura de 35°C, con lo cual se obtuvo la *N*-metilacetamida (9). Ésta se hidrolizó con hidróxido de sodio acuoso y etanol y se obtuvo la 3-nitro-4-(metilamino)benzofenona (10), que por reducción con hidrógeno y paladio sobre carbono dio la 3-amino-4-(metilamino)benzofenona (11). Finalmente, la ciclación de 11 con sulfato de *S*-metilisotiuronio en agua y clorofornato de metilo, primero en medio básico y luego en medio ligeramente ácido, llevó el compuesto A.

Para la síntesis del compuesto B se siguió la ruta sintética que se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7. Ruta sintética para la preparación de B

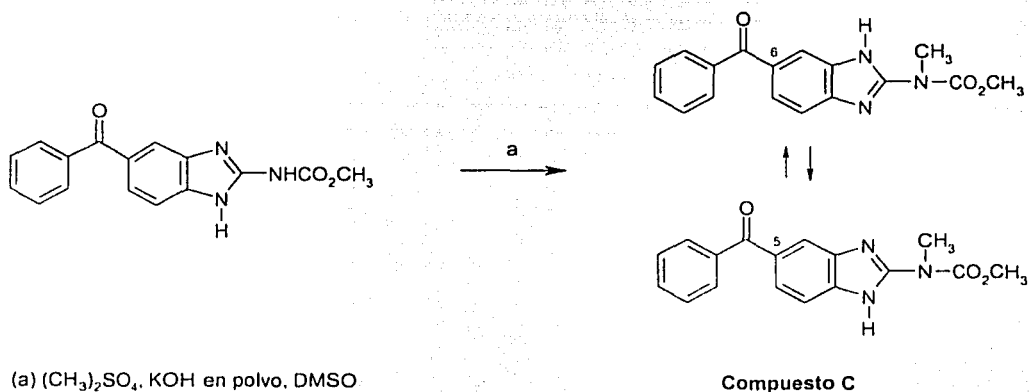


(a) $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$; (b) $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$; (c) SOCl_2 ; (d) AlCl_3 , Benceno; (e) CH_3NH_2 , $\text{HCl}/\text{K}_2\text{CO}_3$, Glima
 (f) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH ; (g) $\text{H}_2\text{NC}(\text{NH})\text{SCH}_3$, $\text{ClCO}_2\text{CH}_3/\text{NaOH}$, AcOH

Se partió del 3-clorotolueno, el cual, por nitración con mezcla sulfonítrica dio una mezcla de isómeros (12). Esta mezcla no se separó, sino que se sometió a una oxidación con dicromato de potasio en ácido sulfúrico en caliente. Bajo estas condiciones se logró obtener selectivamente el ácido 3-cloro-4-nitrobenzoico (13). Este ácido se purificó y luego se activó con cloruro de tionilo para obtener el cloruro de acilo correspondiente (14); sin aislar, éste se trató directamente con benceno y tricloruro de aluminio para obtener la 3-cloro-4-nitrobenzofenona (15). El tratamiento de 15 con clorhidrato de metilamina, carbonato de potasio y glima a presión llevó a la 3-(metilamino)-4-nitrobenzofenona (16), la cual, por reducción con cloruro estanoso dihidratado y etanol dio la *o*-fenilendiamina 17. Finalmente, 17 se ciclocondensó con sulfato de *S*-metilisotiuronio en agua y cloroformato de metilo, primero en medio básico y luego en medio ligeramente ácido, para dar el compuesto B.

Para la síntesis del compuesto C se metiló directamente el mebendazol como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8. Ruta sintética para la preparación de C



Se partió directamente del mebendazol realizando una metilación con sulfato de dimetilo en sulfóxido de dimetilo e hidróxido de potasio en polvo a 35°C.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

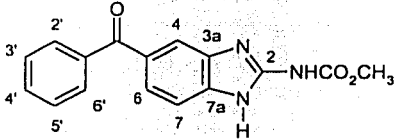
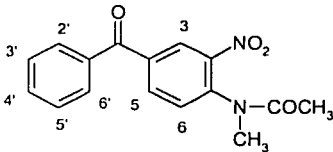
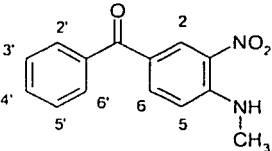
6.1. Resultados de constantes físicas y rendimientos

Los resultados de constantes físicas y rendimientos obtenidos en la síntesis de los intermediarios y los productos finales de este trabajo se muestran en la Tabla 3. En la Tabla 4 se presentan los datos de los espectros de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y espectrometría de masas.

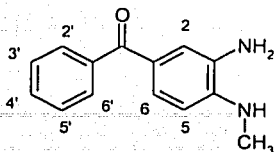
Tabla 3. Constantes físicas de los compuestos sintetizados

Compuesto	% Rendimiento	Disolvente de recristalización	pf (°C)	R _f (sistema)
9	65.5	Acetato de etilo	125-126	0.26 (III)
10	92.7	crudo	203-204	0.61 (V)
11	86.1	crudo	129-131	0.30 (V)
A	55	Benceno	160-162	0.34 (III)
13	41.2	Ácido-base	181.6-183.4	0.20 (I)
15	No cuantificado	Etanol	97.5-98.2	0.43 (VIII)
16	88.6	Etanol	121.2-122.5	0.6 (I)
17	81.3	Benceno	118.7-120.4	0.48 (IX)
B	55	Benceno	163.3-165.8	0.40 (III)
C	40	Etanol	176-177	0.38 (III)

Tabla 4. Elucidación estructural de los compuestos sintetizados

COMPUESTO	SEÑALES
<p style="text-align: center;">Mebendazol</p> 	<p>Espectro 1, IR (KBr) cm^{-1}: 3366 (NH); 1730 (CO carbamato); 1638 (Ar-CO-Ar); 1262 (O-CH₃).</p> <p>Espectro 2 y 2', RMN ^1H (TMS, CF₃COOD) ppm: (espectro No. 2 y 2') 4.1 (s, 3H, O-CH₃); 7.5-8.32 (m, 8H, aromáticos); 10.49 (s, 2H, 2NH, int. con D₂O).</p> <p>Espectro 3, IE/CG (m/z): 295 (M⁺, 87%); 263 (M⁺-32, 73.5%); 218 (M⁺-77, 66.1%); 186 (M⁺-109, 100%, PB).</p>
<p>N-(4-Benzoil-2-nitrofenil)-N-metilacetamida</p> 	<p>Espectro 4, IR (KBr) cm^{-1}: 1666 (CO carbamato); 1607 (Ar-CO-Ar); 1449 y 1356 (CH₃); 1530, 1356 (NO₂).</p> <p>Espectro 5, RMN ^1H (TMS, CDCl₃) ppm: 1.9 y 2.2 (d, 3H, O-CH₃); 3.3 y 3.5 (d, 3H, N-CH₃); 7.9 (d, $J = 8.1$, 1H, H-6); 8.2 (d, $J = 8.1$, 1H, H-5); 8.4 (s, 1H, H-3).</p> <p>Espectro 6, FAB+ Matriz: Alcohol 3-nitrobencílico (m/z): 299 (M+1 79%); 257 (M⁺-42, 50%); 107 (M⁺-192, 20%)</p>
<p>4-(Metilamino)-3-nitrobenzofenona</p> 	<p>Espectro 7, IR (KBr) cm^{-1}: 3369 (NH); 1619 (Ar-CO-Ar); 1518, 1327 (NO₂); 1400 (N-CH₃).</p> <p>Espectro 8, RMN ^1H (TMS, CDCl₃) ppm: 3.1 (d, 3H, N-CH₃); 6.8 (d, $J = 8.1$, 1H, H-5); 8.0 (dd, $J = 8.1$, $J = 2.7$, 1H, H-6); 8.4 (s, 1H, NH int. con D₂O), 8.6 (d, $J = 2.7$, 1H, H-2).</p> <p>Espectro 9, IE/CG (m/z): 256 (M⁺, 100%, PB); 179 (M⁺-77, 48%); 161 (M⁺-95, 16%); 105 (M⁺-151, 47%); 77 (M⁺-179, 16%).</p>

3-Amino-4-(metilamino)benzofenona

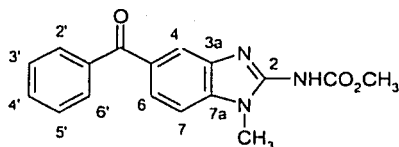


Espectro 10, IR (KBr) cm^{-1} : 3390 y 3204 (NH_2); 1595 (Ar-CO-Ar).

Espectro 11, RMN ^1H (TMS, CDCl_3) ppm: 2.85 (s, 3H, N-CH_3); 3.4 (s, 3H, NH, NH_2 int. con D_2O); 6.5 (d, $J = 8.1$, 1H, H-5); 7.4 (m, 5H, aromático); 7.6 (dd, $J = 8.1$, $J = 2.7$, 1H, H-6); 7.7 (d, $J = 2.7$, 1H, H-2).

Espectro 12, IE/CG (m/z): 226 (M^+ , 100%, PB); 211 (M^+-15 , 7%); 149 (M^+-77 , 58%).

N-(5-Benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo



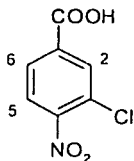
Espectro 13, IR (KBr) cm^{-1} : 3340 (NH); 1716 (CO carbamato); 1616 (Ar-CO-Ar); 1454 (N-CH_3); 1418 (O-CH_3).

Espectro 14 RMN ^1H (TMS, DMSO) ppm: 2.85 (d, 3H, N-CH_3); 3.7 (s, 3H, O-CH_3); 6.6 (d, $J = 8.3$, 1H, H-7); 7.7 (dd, $J = 8.3$, $J = 2.7$, 1H, H-6); 7.9 (d, $J = 1.3$, 1H, H-4); 8.5 (s, 1H, NH int. con D_2O).

Espectro 15 RMN ^{13}C (TMS, DMSO) ppm: 193.3 (CO); 155.24 (CO carbamato); 148.1 C-2; 138.8 C-3a; 131.2 C-5; 130.2 C-7a; 128.8 C-2' y C-6'; 128.2 C-3' y C-5'; 127.9 C-4'; 123.3 C-7; 122.3 C-6; 108.6 C-4; 51.7 (O-CH_3); 29.4 (N-CH_3).

Espectro 16, IE/CG (m/z): 309 (M^+ , 4%); 277 (M^+-59 , 82%); 200 (M^+-109 , 100%, PB); 172 (M^+-137 , 14%); 105 (M^+-204 , 12.5%); 77 (M^+-232 , 15%).

Ácido 3-cloro-4-nitrobenzoico

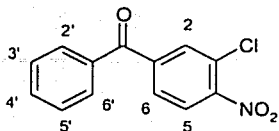


Espectro 17, IR (KBr) cm^{-1} : 3046-2837 (O-H ácido carboxílico); 1702 (CO ácido carboxílico); 1535, 1359 (NO_2).

Espectro 18 RMN ^1H (TMS, DMSO) ppm: 8.08 (dd, $J = 8.7$, $J = 1.5$, 1H, H-6); 8.14 (d, $J = 1.5$, 1H, H-2); 8.17 (d, $J = 8.4$, 1H, H-5); 14 (s, 1H, O-H int. con D_2O).

Espectro 19, IE/CG (m/z): 201 (M^+ , 100%, PB); ($\text{M}+2$ 33%); 171 (M^+-30 , 38%); 143 (M^+-58 , 24%); 115 (M^+-86 , 33%); 99 (M^+-102 , 63%); 75 (M^+-126 , 39%).

3-Cloro-4-nitrobenzofenona



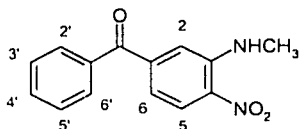
Espectro 20, IR (KBr) cm^{-1} : 3088 (C=C-H); 1652 (Ar-CO-Ar); 1529, 1346 (NO_2).

Espectro 21, RMN ^1H (TMS, CDCl_3) ppm: 7.54 (m, 2H, $J = 7.3$, $J = 1.5$, H-3' y H-5'); 7.67 (tt, 1H, $J = 7.5$, $J = 1.5$, H-4'); 7.77-7.82 (m, 3H, H-6, H-2' y H-6'); 7.94 (dd, 1H, $J = 2.1$, $J = 0.3$, H-2); 7.95 (dd, 1H, $J = 8.1$ y $J = 0.3$, H-5);.

Espectro 22 y 22', RMN ^{13}C (TMS, CDCl_3) ppm: 193.2 (CO); 149.6 (C- NO_2); 141.6 C-1; 135.7 C-1'; 133.6 C-4'; 132.8 C-2; 129.8 C-2' y C-6'; 128.7 C-3' y C-5'; 128.6 C-5; 127.1 (C-Cl); 125.3 C-6.

Espectro 23, IE/CG (m/z): 261 (M^+ , 78%); ($\text{M}+2$, 27%); 105 (M^+-156 , 100%, PB); 77 (M^+-184 , 44%).

3-(Metilamino)-4-nitrobenzofenona



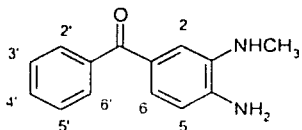
Espectro 24, IR (KBr) cm^{-1} : 3409 (NH); 1656 (Ar-CO-Ar); 1573, 1341 (NO_2).

Espectro 25, RMN ^1H (TMS, CDCl_3) ppm: 3 (d, 3H, N- CH_3); 6.9 (dd, $J = 8.7$, $J = 1.8$, 1H, H-6); 7.2 (d, $J = 1.5$, 1H, H-2); 7.5 (tt, 2H, $J = 7.5$, $J = 1.2$, H-3' y H-5'); 7.84 (tt, 1H, H-4'); 8.16, (s, 1H, NH int. con D_2O); 8.3 (d, $J = 8.7$, 1H, H-5).

Espectro 26, RMN ^{13}C (TMS, CDCl_3) ppm: 195.5 (CO); 145.8 C-3; 144.2 (C- NO_2); 136.3 C-1; 133.3 C-1'; 130.0 C-2' y C-6'; 128.4 C-3' y C-5'; 126.8 C-5 y C-4'; 115.5 C-6; 114.7 C-2; 29.8 (N- CH_3).

Espectro 27, IE/CG (m/z): 256 (M^+ , 100%, PB); 161 (M^+-95 , 35%); 105 (M^+-151 , 70%); 77 (M^+-179 , 32%).

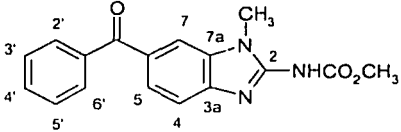
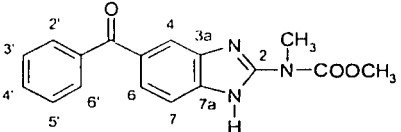
4-Amino-3-(metilamino)benzofenona



Espectro 28, IR (KBr) cm^{-1} : 3377 y 3026 (NH_2); 3319 (NH); 1624 (Ar-CO-Ar).

Espectro 29, RMN ^1H (TMS, DMSO) ppm: 2.7 (d, 3H, N- CH_3); 4.9 (c, 1H, NH int. con D_2O) y 5.5 (s, 2H, NH_2 int. con D_2O); 6.55 (d, $J = 7.65$, 1H, H-5); 6.88 (dd, $J = 8.4$, $J = 2.1$, 2H, H-2 y H-6); 7.43-7.62 (m, 5H, aromático).

Espectro 30, RMN ^{13}C (TMS, DMSO)

	<p>ppm: 194.0 (CO); 141.5 C-3; 139.4 (C-NH₂); 135.8 C-1; 130.7 C-1'; 128.7 C-2' y C-6'; 128.0 C-3' y C-5'; 125.2 C-4'; 123.1 C-5; 111.1 C-6; 109.2 C-2; 30.0 (N-CH₃).</p> <p>Espectro 31, IE/CG (m/z): 226 (M⁺, 100%, PB); 211 (M⁺-15, 27%); 149 (M⁺-77, 81%); 121 (M⁺-105, 20.5%); 105 (M⁺-121, 26%); 94 (M⁺-132, 21%); 77 (M⁺-149, 29%).</p>
<p>N-(6-Benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo</p> 	<p>Espectro 32, IR (KBr) cm⁻¹: 3295 (NH); 1629 (CO carbamato); 1611 (Ar-CO-Ar); 1446 (N-CH₃).</p> <p>Espectro 33, RMN ¹H (TMS, DMSO) ppm: 2.7 (d, 3H, N-CH₃); 3.6 (s, 3H, O-CH₃); 6.6 (d, J = 8.7, 1H, H-4); 7.46-7.64 (m, 7H, aromático); 8.66 (s, 1H, NH int con D₂O).</p> <p>Espectro 34, RMN ¹³C (TMS, DMSO) ppm: 193.3 (CO); 155.24 (CO carbamato); 148 C-2; 138.8 C-3a; 131.2 C-6; 130.2 C-7a; 128.8 C-2' y C-6'; 128.2 C-3' y C-5'; 127.9 C-4'; 123.3 C-4; 122.3 C-5; 108.6 C-7; 51.7 (O-CH₃); 29.4 (N-CH₃).</p> <p>Espectro 35, FAB+ Matriz: Alcohol 3-nitrobencílico (m/z): 310 (M+1, 100%, PB); 278 (M⁺-32, 48%); 200 (M⁺-109, 10%); 105 (M⁺-204, 15%); 77 (M⁺-232, 15%).</p>
<p>N-[5(6)-benzoil-1H-bencimidazol-2-il]-N-metilcarbamato de metilo</p> 	<p>Espectro 36, IR (KBr) cm⁻¹: 3338 (NH); 1715 (CO carbamato); 1614 (Ar-CO-Ar); 1297 (O-CH₃).</p> <p>Espectro 37, RMN ¹H (TMS, CDCl₃) ppm: 3.65 (d, 3H, N-CH₃); 3.9 (s, 3H, O-CH₃); 7.4-8.8 (m, 8H, aromático); 11.15 (s, 1H, NH int. con D₂O).</p> <p>Espectro 38, RMN ¹³C (TMS, CDCl₃) ppm: 196.6 (CO); 155.4 (CO carbamato); 151.5 C-2; 144 C-3a; 140.1 C-7a; 138.5 C-5 (C-6); 135.6 C-1'; 131.7 C-4'; 129.8 C-2' y C-6'; 128.0 C-3' y C-5'; 125.1 C-7; 121.3 C-6; 110.1 C-4; 54.0 (O-CH₃); 33.3 (N-CH₃).</p> <p>Espectro 39, IE/CG (m/z): 309 (M⁺, 100%, PB); 250 (M⁺-59, 36.8%); 232 (M⁺-77, 70%); 200 (M⁺-109, 21%).</p>

6.2. Discusión de los datos obtenidos

Para sintetizar los derivados *N*-metilados del mebendazol se tenían dos posibilidades. Una de ellas era la metilación directa del mebendazol y la separación cromatográfica de los productos. La otra posibilidad era la síntesis por separado de cada uno de los compuestos *N*-metilados.

Cuando se hizo la primera reacción, el producto que se pudo aislar fue el derivado *N*-metilado en el carbamato. Aunque también se logró obtener otros productos, la mezcla fue compleja y no se lograron aislar los productos de *N*-metilación en el anillo bencimidazólico. Cuando se inició la investigación se decidió sintetizar el mebendazol para familiarizarse con la química de estos compuestos y aprender las técnicas involucradas. Se procedió a sintetizar cada uno de los compuestos **A** y **B** por caminos separados.

A continuación se discute sobre los procedimientos seguidos y los resultados obtenidos.

6.3. Síntesis del Mebendazol

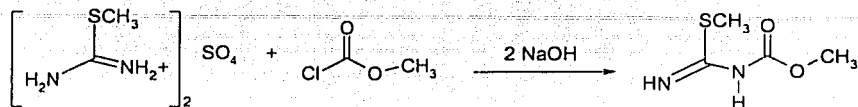
La síntesis del mebendazol se encuentra reportada en la literatura de patente.²⁴ En ella se describe la última parte relacionada con la sustitución nucleofílica de la 4-cloro-3-nitrobenzofenona con NH_3 a presión, posterior reducción para obtener la 1,2-fenilendiamina, y por último, la ciclación para obtener el carbamato de metilo en la posición 2.

En esta tesis el procedimiento seguido fue un poco diferente (ver Esquema 5, página 17), por carecer de dicha materia prima y para desarrollar un método de síntesis alternativo.

Se partió del 4-nitrotolueno comercial, el cual se sometió a un proceso conocido de oxidación con dicromato de potasio en medio ácido.²⁵ La reacción procedió sin dificultad alguna y se pudo obtener el ácido 4-nitrobenzoico (**1**) prácticamente puro (ccf). Este compuesto se identificó por su punto de fusión 239-240.5°C [Lit.²¹ 242.4°C]. La siguiente reacción, también conocida, fue la formación del cloruro de

ácido por reacción de **1** con pentacloruro de fósforo en caliente. También procedió sin dificultad; sólo se tuvo la precaución de atrapar los gases de HCl que se desprendieron por burbujeo en agua helada. El producto se purificó por destilación a presión reducida y dio un sólido con un punto de fusión de 72-73.5°C [Lit.²² 75°C]. Otra reacción conocida fue la acilación de Friedel-Crafts entre el cloruro del ácido (**2**) y el benceno en presencia de AlCl₃. Se tomaron las mismas precauciones que en la reacción anterior para atrapar al HCl que se liberó de la reacción. En este caso se obtuvo la 4-nitrobenzofenona (**3**) mezclada con sales de aluminio y benceno. Para poder liberar a **3** se hidrolizaron las sales con HCl acuoso y se extrajo el producto con acetato de etilo. El producto crudo se recrystalizó de etanol y dio un punto de fusión de 135-136°C [Lit.²² 138°C]. El siguiente paso fue la reducción del grupo nitro en presencia del grupo carbonilo. Cuando se empleó H₂ y Pd/C al 5% la reducción fue selectiva y sólo se obtuvo la 4-aminobenzofenona (**4**) en un 96.4%. Este compuesto se utilizó inmediatamente para formar la acetamida (**5**) por tratamiento de **4** con anhídrido acético y evitar así la oxidación. La (4-benzoilfenil)acetamida (**5**) se recrystalizó de EtOH-H₂O. Su punto de fusión fue 152-153.5°C [Lit.²³ 156°C]. La reacción anterior permitió la protección del grupo amino en la nitración con ácido nítrico en anhídrido acético. La reacción procedió sin dificultad, permitiendo la nitración selectiva de un solo anillo, el activado con el grupo acetamido. El producto crudo se recrystalizó de etanol y dio un 71% de la *N*-(4-benzoil-2-nitrofenil)acetamida (**6**) con un punto de fusión de 151.5-153°C, [Lit.²³ 154-155°C]. La hidrólisis de **6** en medio básico llevó a la 4-amino-3-nitrobenzofenona (**7**) con un punto de fusión de 138-139.5°C [Lit.²² 140°C]. Hasta aquí se aprecia una estrategia diferente para la síntesis del precursor aminonitrobenzofenona. En la patente²⁴ se obtiene la 4-amino-3-nitrobenzofenona por la sustitución nucleofílica con NH₃ en la 4-cloro-3-nitrobenzofenona y en esta tesis se construyó por un camino alternativo la misma sustancia **7**. La reducción de ésta con H₂, Pd/C al 5% dio la correspondiente *o*-fenilendiamina (**8**) que se sometió a ciclación inmediatamente para evitar su descomposición. Se decidió seguir la técnica reportada para la síntesis de los 2-

bencimidazolcarbamatos de metilo; esto es, primero se generó el reactivo *N*-[imino(metiltio)metil]carbamato de metilo por tratamiento del sulfato de *S*-metilisotiuronio con cloroformiato de metilo a pH de 7.

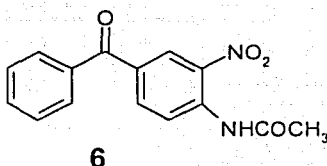


***N*-[imino(metiltio)metil]carbamato de metilo**

Después se bajó el pH a 5, se trató este reactivo con la *o*-fenilendiamina y se calentó a reflujo por 5 horas. En esta técnica es importante el control de pH. En la primera reacción se bajó el pH a medida que se adicionó el cloroformiato de metilo, de tal forma que se tuvo que adicionar sosa inmediatamente después de cada adición y se llevó hasta pH 7, medido con potenciómetro. De no cumplirse con este requisito se forma el clorhidrato del *S*-metilisotiuronio que no reacciona. En el segundo paso se requirió de catálisis ácida para la ciclación. Si el medio está básico, el hidróxido compite con la *o*-fenilendiamina y el reactivo se hidroliza. El producto obtenido concordó con el mebendazol por ser un sólido insoluble, el cual se lavó con agua-acetona y se dejó secar al vacío. Este producto se caracterizó por su punto de fusión de 285-286°C [Lit.²¹ 288.5°C]. El espectro de IR (No.1) mostró las dos bandas de alargamiento del carbonilo: a 1730 cm⁻¹ para CO de carbamato, y a 1636 cm⁻¹ para Ar-CO-Ar. El espectro de RMN ¹H (espectro No. 2 y 2') mostró una señal simple a 4.1 ppm para el OCH₃, la cual integró para 3H, además la señal múltiple a 7.5-8.32 ppm que corresponde a los 8 protones del anillo aromático. El espectro de masa (No. 3) mostró el *m/z* 295 que concuerda con el peso molecular del compuesto.

6.4. Síntesis del compuesto A

Para construir al compuesto A, con la relación 1-metil, 5-benzoil, se aprovechó la *N*-(4-benzoil-2-nitrofenil)acetamida (**6**) sintetizada anteriormente. En ésta se tiene la misma relación del grupo benzilo y el nitrógeno sustituible.



Para *N*-metilar este nitrógeno se empleó sulfato de dimetilo e hidróxido de potasio en polvo, lo cual llevó a la *N*-metilacetamida **9** en un 65%. Este producto presentó un punto de fusión de 125-126°C. En su espectro de IR (No. 4) mostró bandas a 1666 cm^{-1} para el CO del carbamato y a 1607 cm^{-1} para el Ar-CO-Ar; a 1449 y 1356 cm^{-1} para el CH_3 . Además, la ausencia de la banda de NH a 3400 cm^{-1} corroboró la sustitución.

En el espectro de RMN ^1H (No. 5) se apreció que se duplicaron las señales por el efecto del grupo nitro en la posición 2, que impide la libre rotación de los metilos de la *N*-metilacetamida. Los protones del CH_3 del acetilo aparecen como dos señales simples a 1.9 y 2.2 ppm, mientras que los del *N*- CH_3 se muestran como dos señales simples a 3.3 y 3.5 ppm.

Por espectrometría de masas (No. 6, Matriz: Alcohol 3-nitrobenzilico) se obtuvieron los siguientes picos: el m/z $M+1$ de 299 (100%), que corresponde al peso molecular del compuesto **9**; m/z 257 (M^+-43 , 50%), congruente con la pérdida del ión acetilo; m/z 252 (M^+-47 , 14%) explicado por la pérdida del grupo nitro.

Este compuesto se hidrolizó en medio básico de hidróxido de sodio acuoso en etanol en caliente y se obtuvo la correspondiente *N*-metilanilina **10** con un punto de fusión de 203-204°C. Su espectro de IR (No. 7) mostró bandas a 3369 cm^{-1} para NH y sólo una banda de carbonilo a 1619 cm^{-1} para Ar-CO-Ar.

En el espectro de RMN ^1H (No. 8) la señal a 8.4 ppm, que integró para 1H y desapareció por intercambio con agua deuterada, correspondió al NH; a 3.1 ppm se observó un doblete para el $N\text{-CH}_3$ por el acoplamiento con el NH, el cual se simplificó al intercambiar con agua deuterada.

El espectro de masas (No. 9) mostró: el pico de m/z 256 que correspondió al peso molecular del compuesto (100%); además, el pico de m/z 179 ($M^+ - 77$, 50%) atribuible a la pérdida del ión fenilo. La hidrogenación catalítica de 10 se realizó en un hidrogenador Parr a 60 lb/in² a temperatura ambiente. Esta fue una reacción limpia y de alto rendimiento. El producto, 3-amino-(4-metilamino)benzofenona (11), presentó un punto de fusión de 129-131°C. Su espectro de IR (No. 10) presentó dos bandas de amina a 3390 (NH) y 3204 (NH₂) cm⁻¹, y el carbonilo a 1595 cm⁻¹ para Ar-CO-Ar.

En el espectro de RMN ^1H (No. 11) se observó una señal amplia a 3.4 ppm que desapareció por intercambio con agua deuterada e integró para 3H y un singulete a 2.85 ppm para el $N\text{-CH}_3$.

El espectro de masas (No. 12) presentó el pico de m/z 226 (100%), que corresponde al peso molecular del compuesto 11, además del pico de m/z 149 ($M^+ - 77$, 58%) obtenido por la pérdida del ión fenilo.

Finalmente, la 3-amino-(4-metilamino)benzofenona (11) se cicló al carbamato empleando la misma técnica que llevó al mebendazol. En este caso, el carbamato producto de la reacción, se extrajo con acetato de etilo, operación que no se pudo hacer con el mebendazol por su alta insolubilidad. El compuesto obtenido en un 55%, *N*-(5-benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (**A**), presentó un punto de fusión de 160-162°C; esto es, un abatimiento en el pf de alrededor de 125°C con respecto al mebendazol. Este abatimiento se puede explicar por la imposibilidad de formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares en **A**, mientras que en el mebendazol son tan importantes que hacen que éste tenga baja solubilidad y alto punto de fusión. El compuesto **A** se caracterizó por sus datos espectroscópicos y espectrométricos. El espectro de IR (No. 13) mostró la banda a

3340 cm^{-1} para el NH; a 1716 cm^{-1} para el CO del carbamato, y a 1616 cm^{-1} para el Ar-CO-Ar; además, a 1418 cm^{-1} para el O-CH₃.

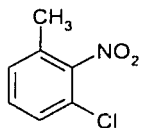
En el espectro de RMN ¹H (No. 14) mostró la señal simple a 8.5 ppm, que desapareció por intercambio con agua deuterada e integró para 1H, que corresponde al NH; a 2.85 ppm mostró un doblete para el N-CH₃, el cual se simplificó al intercambiar con agua deuterada; y un singulete a 3.7 ppm, correspondiente al grupo O-CH₃.

En el espectro de RMN ¹³C (No. 15) mostró señales a 193.3 ppm (CO); a 155.2 ppm (CO carbamato); además, los dos carbonos de metilo a 51.7 ppm (O-CH₃) y a 29.4 ppm (N-CH₃).

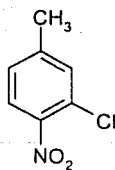
El espectro de masas (espectro No.16) mostró el ión molecular de A a 309 y un pico base a m/z 200 (M^+ -109, 100%) congruente con la pérdida del ión fenilo y del ión metoxilo); además, un pico de m/z 277 (M^+ -32, 82%) explicable por la pérdida del ión acetilo.

6.5. Síntesis del compuesto B

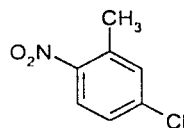
La estructura del *N*-(6-benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (**B**) guarda una relación 1-6 entre los grupos N-CH₃ y benzoilo. Para sintetizar este compuesto se partió del 3-clorotolueno comercial, el cual se sometió a una reacción de nitración con mezcla sulfonítrica. En esta reacción se obtuvieron tres compuestos principales, que podrían haber sido la mononitración en 2, 4 y 6. También existe la posibilidad de que se formaran productos dinitrados, ya que la temperatura rebasó los 20°C.



3-Cloro-2-nitrotolueno



3-Cloro-4-nitrotolueno



5-Cloro-2-nitrotolueno

De los compuestos anteriores, el 3-cloro-4-nitrotolueno es el más susceptible a la oxidación por tener el grupo metilo menos impedido estéricamente y alejado del grupo nitro, de tal forma que siente menor efecto inductivo del grupo nitro y por ende tiene mayor densidad electrónica. Cuando la mezcla de productos nitrados se sometió a una oxidación con $K_2Cr_2O_7$ en H_2SO_4 concentrado en caliente se obtuvo un producto principal de oxidación, el cual correspondió al ácido 3-cloro-4-nitrobenzoico. Su punto de fusión fue de 181.6-183.4°C. El espectro de IR (No.17) mostró una banda ancha a 2837-3046 cm^{-1} característica del OH de los ácidos carboxílicos y a 1702 cm^{-1} para el CO del ácido carboxílico. En el espectro de RMN 1H (No.18) se observó una señal a 14 ppm, la cual desapareció por intercambio con agua deuterada, característica del protón de ácido carboxílico. La sustitución 1, 3, 4 sobre el benceno se comprobó por el doblete a 8.17 ppm con $J = 8.4$, otro doblete a 8.14 ppm con $J = 1.5$ y un doblete de doblete a 8.08 ppm con $J = 8.4$ y $J = 1.5$. El espectro de masas (No. 19) mostró un pico base a m/z 201, el cual correspondió al peso molecular de 13. La presencia de cloro fue corroborada por el pico con m/z 203 (M+2) con 33% de abundancia.

Para obtener el cloruro de 3-cloro-4-nitrobenzoilo (14) se empleó cloruro de tionilo en lugar de PCl_5 como anteriormente. La técnica fue semejante en el sentido de calentar y atrapar los gases que se liberaron. El cloruro del ácido obtenido (14) no se purificó para evitar su descomposición. La siguiente reacción fue la acilación de Friedel-Craft, entre el cloruro 14, benceno anhidro y tricloruro de aluminio como catalizador. La reacción se calentó en baño de aceite y se obtuvo la 3-cloro-4-nitrobenzofenona (15) por recristalización del producto crudo en etanol. El producto purificado fundió a 97.5-98.2°C. En el espectro de IR (No. 20) se observó una pequeña banda a 3088 cm^{-1} correspondiente a la vibración C=C-H, la banda a 1652 cm^{-1} para el Ar-CO-Ar a 1529, y 1346 cm^{-1} para el grupo nitro. El espectro de RMN 1H (No. 21) mostró señales a 7.95 ppm (dd, 1H, $J = 8.1$, $J = 0.3$, H-5); 7.67 ppm (tt, 1H, $J = 7.5$, $J = 1.5$, H-4'); 7.54 ppm (m, 2H, $J = 7.3$, $J = 1.5$, $J = 0.3$, H-3' y 5'); 7.77 a 7.81 ppm (m, 3H, H-6, H-2' y H-6'); 7.94 ppm (dd, 1H, $J = 2.1$, $J = 0.3$, H-2). El espectro de RMN ^{13}C

(No. 22') mostró la señal a 193.2 ppm característica de (CO); a 149.6 ppm una señal pequeña para (C-NO₂) y a 127.1 ppm (C-Cl). En el espectro de masas (No. 23) se obtuvo el m/z de 261 correspondiente al peso molecular de 15 y el fragmento de m/z 105 correspondiente al ión acilo, la presencia de cloro fue concertada con el 33% de abundancia para m/z 263 (M+2).

El siguiente paso en la secuencia sintética fue la sustitución nucleofílica aromática a presión y calor. En esta reacción se mezclaron en un reactor Parr el compuesto 15, clorhidrato de *N*-metilamina, carbonato de potasio y glima como disolvente; la mezcla se calentó a 130°C con agitación durante 6 horas y luego se dejó enfriar. Por tratamiento con agua se obtuvo el 3-(metilamino)-4-nitrobenzofenona (16) como un sólido anaranjado, el cual se purificó por recristalización de etanol y dio un punto de fusión de 121.2-122.5°C. El espectro de IR (No. 24) presentó una banda a 3409 cm⁻¹ para NH; a 1573 y 1341 cm⁻¹, bandas características del grupo NO₂ y a 1656 cm⁻¹ para el Ar-CO-Ar. El espectro de RMN ¹H (No. 25) mostró una señal a 8.16 ppm, la cual integró para 1H y desapareció por intercambio con agua deuterada, demostrando que se trató del protón de la amina secundaria; la señal a 3 ppm integró para 3H, demostrando así la presencia de la *N*-metilamina. Esta señal se presentó como un doblete, debido a la interacción que tiene con el protón unido al nitrógeno. Al realizar el intercambio con agua deuterada el doblete se convirtió en un singulete. El sistema ABX presentó el doblete de doblete a 6.9 ppm con $J = 8.7$ y $J = 1.8$ para H_B, el doblete a 7.2 ppm con $J = 1.5$ para H_A y el doblete a 8.3 ppm con $J = 8.7$ para H_X. En el espectro de RMN ¹³C (No. 26) se observó la señal a 29.8 ppm para *N*-CH₃ y a 145.8 ppm para el carbono base de la amina (NH). En el espectro de masas (No. 27) se obtuvo el m/z 256 que corresponde al peso molecular de 16. Además, no se observó el M+2, comprobando de esta manera que se perdió el cloro. Para obtener a 17 se procedió a la reducción de 16 con cloruro estanoso dihidratado y etanol anhidro como disolvente, a reflujo. Se obtuvo la *N*-metil-5-benzoil-*o*-feniléndiamina (17), la cual presentó un punto de fusión de 118.7-120.4°C. El espectro de IR (No. 28) mostró bandas a 3377 y 3026 cm⁻¹ para NH₂ y 3319 cm⁻¹

para NH; a 1624 cm^{-1} para el Ar-CO-Ar. El espectro de RMN ^1H (No. 29) mostró a 4.9 ppm un cuarteto que integró para 1H correspondiente al NH y a 5.5 ppm un singulete que integró para 2H correspondiente al NH_2 , las cuales desaparecieron por intercambio con agua deuterada; el doblete a 2.7 ppm para 3H que correspondió al $N\text{-CH}_3$, además del sistema ABX para el benceno trisustituido y de los protones de la benzofenona. En el espectro de RMN ^{13}C (No. 30) se observó: una señal a 194 ppm (CO), otra señal a 141.5 ppm (C-NH), otra a 139.4 ppm (C-NH₂) y otra a 30 ppm ($N\text{-CH}_3$). En el espectro de masas (No. 31) se obtuvo el m/z 226 (PB) que correspondió al peso molecular de **17**; además, los fragmentos m/z 211 ($M^+ - 15$) y m/z 149 ($M^+ - 77$) corroboraron la estructura.

Finalmente, a **17** se le trató con sulfato de *S*-metilisotiuronio, cloroformiato de metilo, sosa, ácido acético y etanol y se obtuvo **B**. Este presentó un punto de fusión de $163.3\text{-}165.8^\circ\text{C}$. Su espectro de IR (No. 32) mostró las bandas a 3295 cm^{-1} para NH, 1629 cm^{-1} para CO de carbamato, 1611 cm^{-1} para Ar-CO-Ar y 1292 cm^{-1} O-CH₃. En el espectro de RMN ^1H (No. 33) se presentó una señal a 8.6 ppm, que desapareció por intercambio con agua deuterada e integró para 1H, correspondiente al NH; el singulete a 3.6 ppm, que integró para 3H, correspondiente al O-CH₃ y el doblete en 2.7 ppm para el $N\text{-CH}_3$, que se simplificó al intercambiarlo con agua deuterada. El espectro de RMN ^{13}C (No. 34) mostró las siguientes señales: a 193.3 ppm (CO), a 155.24 ppm (CO carbamato), a 51.7 ppm (O-CH₃) y a 29.4 ppm ($N\text{-CH}_3$). Por espectrometría de masas (espectro No. 35) se obtuvo m/z $M+1$ 310 (PB) que correspondió al peso molecular de **B**. Los fragmentos a m/z 278 ($M^+ - 32$ por pérdida de ión metoxilo, 47%), m/z 200 ($M^+ - 109$ por pérdida del ión fenilo y metoxilo, 10%).

6.6. Síntesis del compuesto C

Para la síntesis de este compuesto se partió del mebendazol, el cual se metiló directamente con sulfato de dimetilo, potasa en polvo y sulfóxido de dimetilo como disolvente. Se obtuvo una mezcla de compuestos, probablemente mono y

dimetilados. El compuesto con R_f 0.38 fue el mayoritario, el cual correspondió al compuesto **C**, éste se separó por recristalización de acetato de etilo. El compuesto aislado presentó un punto de fusión de 176-177°C. Su espectro de IR (No. 36) mostró señales a 3338 cm^{-1} para el NH, a 1715 cm^{-1} para el CO de carbamato y a 1614 cm^{-1} para el Ar-CO-Ar. El espectro de RMN ^1H (No. 37) mostró un doblete a 3.65 ppm que correspondió al N-CH₃, el cual se simplificó al intercambiar con agua deuterada; un singulete a 3.9 ppm, que correspondió al O-CH₃; un multiplete de 7.4-8.8 ppm, que integró para 8H aromáticos y la señal a 11.14 ppm, que integró para 1H, correspondiente al NH y que desaparece por intercambio con agua deuterada. El espectro de RMN ^{13}C (No. 38) presentó las señales a 196.6 y 196.4 ppm (CO), a 155.4 ppm (CO carbamato), a 54.09 y 54.05 ppm (O-CH₃) y a 33.3 ppm (N-CH₃). Por espectrometría de masas (espectro No. 39) se obtuvo el m/z 309 (PB) que correspondió al peso molecular de **C**. Además de los fragmentos de m/z 232 (M^+-77 , 70%) y m/z 250 (M^+-59 , 37%).

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Instrumentación

La evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida empleando un rotaevaporador marca Büchi RE 111, con condensador enfriado con una mezcla de hielo seco-acetona.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato marca Büchi modelo 530 y no se corrigieron.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 337, en pastilla de bromuro de potasio (KBr), las bandas se indican en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ^1H) se determinaron en un espectrómetro marca Varian modelo VXR-90 y 300 MHz, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y CDCl_3 o $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$ como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las señales se representan como: s = singulete, d = doblete, dd = doblete de doblete, t = triplete, tt = triplete de triplete, c = cuádruplete y m = múltiplete; las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz). La resonancia magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) se determinó en un espectrómetro Varian modelo VXR-300S.

Los espectros de masas se determinaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) en un aparato JEOL-JMS-AX505-HA. La simbología empleada es: M^+ = ión molecular, M+2, M+4 = picos de isotopía, PB = pico base.

Los compuestos conocidos se identificaron por sus constantes físicas y no se caracterizaron espectroscópicamente.

Las hidrogenaciones catalíticas se realizaron empleando un hidrogenador marca Parr modelo 3916EG con 60 lb/pulg² y 250 cc como máxima capacidad, utilizando hidrógeno de tanque de la casa INFRA y como catalizador Pd/C al 5 ó 10% de la casa Aldrich.

7.2. Cromatografía

El avance de las reacciones y la pureza de los productos obtenidos se determinó por cromatografía en capa fina (ccf) en placas de vidrio de 2.5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice GF-254 de la casa Merck. La visualización de los compuestos orgánicos se realizó con una lámpara de luz ultravioleta (UVP, Inc. modelo UVGL-25) y por exposición a vapores de iodo. Para la elusión de las placas se emplearon los siguientes sistemas:

Sistema	Eluyente	Proporción
I	Tolueno-THF-AcOH	180:18:6
II	Hexano-AcOEt	60:40
III	Hexano-AcOEt	30:70
IV	Hexano-AcOEt	85:12
V	Hexano-CHCl ₃ -AcOEt	50:35:15
VI	Eter de petróleo-CHCl ₃	90:10
VII	CHCl ₃ -MeOH	95:5
VIII	CHCl ₃ -MeOH	95.5:0.5
IX	CHCl ₃ -MeOH	98:2

7.3. Técnicas para la preparación de intermediarios y productos finales

7.3.1. Ácido 4-nitrobenzoico (1)

En un matraz de fondo redondo de 1 L con tres bocas, equipado con agitación mecánica, embudo de adición y condensador de agua en posición de reflujo, se mezclaron 50g (0.3645 mol) de 4-nitrotolueno, 144.77g (0.4921 mol) de dicromato de potasio y 326 mL de agua. Se inició la agitación y se adicionaron 365.5 g (200.8 mL) de ácido sulfúrico concentrado en un período de 30 minutos. Terminada la adición se calentó a reflujo durante 4 horas. Después, la mezcla se enfrió y se adicionó sobre 500 g de hielo-agua, se filtró y el sólido obtenido se lavó con 200 mL más de agua. Este sólido se transfirió a un vaso de precipitados y se le adicionaron 250 mL de ácido sulfúrico al 5%, se agitó y filtró para eliminar el 4-nitrotolueno sin reaccionar. El residuo se disolvió en una solución de hidróxido de sodio al 5% y la solución se aciduló con ácido sulfúrico al 20%, se filtró y lavó repetidas veces con agua. Se obtuvieron 35 g (57.4%) de un polvo ligeramente amarillo con p_f de 239-240.5°C [Lit.²¹ 242.4°C], una sola mancha por ccf, R_f 0.30 (Sistema I). Este producto crudo se empleó para la siguiente reacción.

7.3.2. Cloruro de 4-nitrobenzoilo (2)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL con dos bocas, equipado con trampa de cloruro de calcio y un tubo para absorber el cloruro de hidrógeno, se mezclaron 25 g (149.5 mmol) del ácido 4-nitrobenzoico y 31.15 g (149.5 mmol) de pentacloruro de fósforo. La mezcla anterior se calentó con un baño de agua hasta que cesó la evolución de cloruro de hidrógeno y se formó un líquido amarillo. Se adaptó un condensador de agua y se destiló el oxiclорuro de fósforo a presión ordinaria, por calentamiento en baño de aceite a 200-220°C. Se enfrió, se cambió el condensador de agua por uno de aire y se destiló el líquido residual a presión reducida. Una pequeña cantidad del oxiclорuro de fósforo destiló primero. Se cambió el colector y el cloruro de 4-nitrobenzoilo (2) se destiló a 150°C/11 mmHg. El producto solidificó

rápidamente, obteniéndose 25.8g (93%) de un sólido amarillo con pf de 72-73.5°C [Lit.²² 75°C]. Este sólido destilado se empleó para la siguiente reacción.

7.3.3. 4-Nitrobenzofenona (3)

En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro y trampa de humedad, se mezclaron 30 mL de benceno anhidro y 7.9 g (59.2 mmol) de cloruro de aluminio anhidro; con agitación se adicionaron lentamente 10 g (538.8 mmol) del cloruro de 4-nitrobenzoilo (2) disueltos en 15 mL de benceno anhidro. La mezcla anterior se agitó durante 10 minutos y se calentó a reflujo con un baño de aceite durante 3 horas. Se enfrió y se vertió sobre una mezcla de 200 g de hielo-agua conteniendo 10% de ácido clorhídrico. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 x 50 mL), solución de hidróxido de sodio al 5% (50 mL), agua (50 mL) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida dejando un sólido café claro. La recristalización del producto crudo de etanol dio 9.5 g (92.3%) de un sólido café claro con pf de 135-136°C [Lit.²² 138°C], una sola mancha por ccf con R_f de 0.60 (Sistema II).

7.3.4. 4-Aminobenzofenona (4)

En una botella de hidrogenación de 500 mL se mezclaron 20.34 g (89 mmol) de 3, 2.3 g de paladio sobre carbono al 5% y 150 mL de etanol absoluto como disolvente. La botella se adaptó al hidrogenador, se purgó tres veces con hidrógeno, luego se cargó con 60 lb/in² de hidrógeno y se agitó hasta que ya no se consumió más hidrógeno (339 lb/in²). Al finalizar la reducción se filtró a través de un embudo de vidrio con fondo poroso, para separar el catalizador y el disolvente se destiló a presión reducida. Se obtuvo 17 g (96.4%) de un sólido amarillo con un pf de 118-120° [Lit.²³ 121-124°C], una sola mancha por ccf, con un R_f de 0.65 (Sistema II). El producto no se purificó y así se empleó para la siguiente reacción.

7.3.5. *N*-(4-Benzoilfenil)acetamida (5)

En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, equipado con embudo de adición, trampa de humedad y agitación magnética, se disolvieron 15 g (76 mmol) de **4** en 45 mL de acetona; luego se adicionaron, con ayuda del embudo de adición, 14.35 mL de anhídrido acético. Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después, la mezcla se vertió sobre 100 g de hielo-agua y agitó durante 15 minutos. El sólido obtenido se separó por filtración y se lavó con agua. El producto presentó 2 manchas por ccf, por lo que se recrystalizó de etanol/agua y se obtuvieron 12.9 g (70.5%) de un sólido amarillo, con un pf de 152-153.5°C, [Lit.²⁴ 156°C], con un R_f de 0.45 (sistema III).

7.3.6. *N*-(4-Benzoil-2-nitrofenil)acetamida (6)

En un matraz de bola de 1 L con tres bocas, equipado con trampa de humedad y agitación mecánica, se suspendieron 34 g (142 mmol) de **5** en 150 mL de anhídrido acético. Con agitación vigorosa se adicionaron 36 mL de ácido nítrico concentrado, manteniendo la temperatura entre 0-5°C. La mezcla se vació sobre 500 g de agua-hielo, se agitó por 15 minutos y se filtró con succión. El sólido se lavó con agua hasta pH neutro. El producto crudo se recrystalizó de etanol, obteniéndose 28.7 g (71.0%) de cristales amarillos con pf de 151.5-153°C, [Lit.²³ 154-155°C], una sola mancha por ccf con un R_f de 0.50 (Sistema IV).

7.3.7. 4-Amino-3-nitrobenzofenona (7)

En un matraz de bola de 500 mL con tres bocas, equipado con refrigerante de agua en posición de reflujo y agitación magnética, se mezclaron 20 g (88 mmol) de **6**, 40 mL de una solución de hidróxido de sodio al 10% y 200 mL de etanol. La mezcla anterior se calentó a ebullición hasta la hidrólisis total (ccf). Se dejó enfriar y se adicionó agua, precipitando unos cristales, los cuales se separaron por filtración al vacío y se lavaron con agua hasta pH neutro. Se obtuvieron 16.2 g (85%) de cristales

color crema con pf 138-139.5°C [Lit.²³ 140-143°C], con un R_f de 0.65 (Sistema III). El producto no se purificó, y se empleó así para la siguiente reacción.

7.3.8. 3,4-Diaminobenzofenona (8)

En una botella de hidrogenación de 500 mL se mezclaron 20.0 g (88 mmol) de **7**, 2.0 g de paladio sobre carbono al 5% y 100 mL de etanol absoluto como disolvente. La botella se adaptó al hidrogenador, se purgó tres veces con hidrógeno, luego se cargó con 60 lb/in² de hidrógeno y se agitó hasta que ya no se consumió más hidrógeno (663 (lb/in²)). Al finalizar la reducción se filtró a través de un embudo de vidrio con fondo poroso, para separar el catalizador, y el disolvente se destiló a presión reducida. Se obtuvo un sólido oscuro, el cual se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución de ácido clorhídrico al 5% (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se diluyeron con 100 mL de agua, se filtró y al filtrado se le adicionó solución de hidróxido de sodio al 40% hasta pH alcalino. Se agitó por 15 minutos y el sólido amarillo formado se separó por filtración al vacío y lavó con agua hasta pH neutro. Se obtuvieron 12.3 g (70.8%) de un sólido amarillo claro con un pf de 112-113°C [Lit.²³ 115-117°C], una sola mancha por ccf, con un R_f de 0.3 (Sistema III).

7.3.9. *N*-[5(6)-Benzoil-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo, (Mebendazol)

En un matraz taper Kontes de 125 mL con dos bocas y entrada para termómetro, acondicionado con embudo de adición y un condensador de agua en posición de reflujo, en cuyo extremo hay salida para dos trampas con hipoclorito de sodio al 5%, se adicionó una solución de 2.0 g (7.18 mmol) de sulfato de *S*-metilisotiuronio en 2 mL de agua y se le goteó 1.35 g (1.103 mL, 14.36 mmol) de cloroformiato de metilo; se agitó por 10 minutos a 20°C. Posteriormente se adicionaron, lentamente, 2.5 mL de una solución de hidróxido de sodio al 25% y se agitó 10 minutos. Luego se adicionaron 1.42 mL de ácido acético glacial y 2.57 g (12.1 mmol) de **8** en 42 mL de etanol y se llevó a reflujo donde se mantuvo durante 5 horas. Se enfrió y filtró. El producto crudo se lavó con una mezcla de agua-acetona y se dejó secar al vacío. Se

obtuvieron 2.1 g (60%) de un polvo blanco, que se caracterizó por pf 285-286°C [Lit.²¹ 288.5°C], una sola mancha por ccf, con un R_f 0.20 (Sistema VII).

7.4. Síntesis de *N*-(5-Benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (A)

7.4.1. *N*-(4-Benzoil-2-nitrofenil)-*N*-metilacetamida (9)

En un matraz de bola de 250 mL con dos bocas, equipado con agitación magnética, termómetro y embudo de adición, se colocó una solución de 8.0 g (28 mmol) de **6** en 70 mL de sulfóxido de dimetilo y se le adicionaron 3.14 g (56 mmol, 2 eq.) de hidróxido de potasio en polvo; se agitó por 10 minutos y se gotearon 4.42 g (35.1 mmol) de sulfato de dimetilo en un lapso de 2 horas, sin que la temperatura rebasara los 30°C. Terminada la reacción (ccf) se adicionaron 100 mL de agua y se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con acetato de etilo y se dejó en reposo hasta que el producto precipitó totalmente, se filtró y lavó con acetato de etilo frío. Se obtuvieron 5.5 g (65.5%) de un sólido amarillo con un pf de 125-126°C, una sola mancha por ccf, con un R_f de 0.26 (Sistema III).

7.4.2. 4-(Metilamino)-3-nitrobenzofenona (10)

En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, equipado con refrigerante de agua en posición de reflujo y agitación magnética, se mezclaron 24.1 g (80 mmol) de **9** en 40 mL de una solución de hidróxido de sodio al 10% y 200 mL de etanol. La mezcla anterior se calentó a reflujo hasta la hidrólisis total (ccf). Terminada la reacción, la solución fría se adicionó sobre 500 mL de agua y precipitó un sólido. Se agitó durante 15 minutos, se filtró y se lavó con agua hasta pH neutro. Se obtuvieron 19.2 g (92.7%) de un sólido amarillo, con un pf de 203-204°C, una sola mancha por ccf, con un R_f de 0.61 (Sistema V).

7.4.3. 3-Amino-4-(metilamino)benzofenona (11)

En una botella de hidrogenación de 500 mL se mezclaron 19.2 g (74.9 mmol) de **10**, 1.9 g de paladio sobre carbono al 5% y 150 mL de etanol absoluto como disolvente. La botella se adaptó al hidrogenador, se purgó tres veces con hidrógeno, luego se cargó con 60 lb/in² de hidrógeno y se agitó hasta que ya no se consumió más hidrógeno (205 lb/in²). Al finalizar la reducción (ccf) se filtró a través de un embudo de vidrio con fondo poroso para separar el catalizador y el disolvente se destiló a presión reducida. Se obtuvieron 14.6 g (86.1%) de un sólido anaranjado, con un pf de 129-131°C, una sola mancha por ccf, con un R_f de 0.30 (Sistema V).

7.4.4. *N*-(5-benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (A)

En un matraz de bola de 50 mL con 3 bocas, equipado con termómetro, refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, se disolvieron 2.0 g (7.18 mmol) de sulfato de *S*-metilisotiouronio en 2 mL de agua, se gotearon 1.35 g (14.36 mmol) de cloroformiato de metilo y se agitó por 10 minutos a 20°C. Posteriormente, se gotearon lentamente 2.5 mL de una solución de hidróxido de sodio al 25% y se agitó 10 minutos. Luego se adicionaron 1.42 mL de ácido acético glacial y 2.57 g (11.3 mmol) de **11** y se dejó a reflujo por 5 horas. La mezcla fría se adicionó sobre agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se filtró por gravedad y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con etanol y se recrystalizó de benceno. Se obtuvieron 1.93 g (55%) de cristales ligeramente beige, con un pf de 160-162°C, con un R_f de 0.34 (Sistema III).

7.5. Síntesis de *N*-(6-Benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (B).

7.5.1. 3-Cloronitrotoluenos (12)

En un vaso de precipitados de 2L, acondicionado con agitación magnética y baño de hielo, se trataron 100 g (0.79 mol) de 3-clorotolueno con 174 mL de mezcla sulfonitrica (95 mL de H₂SO₄ y 79 mL de HNO₃) a una temperatura de 15-22°C. Terminada la adición, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por un

lapso de 16 horas. Después se separó la fase acuosa y la orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 mL). El aceite residual se disolvió en 300 mL de acetato de etilo y la solución se lavó con solución de NaHCO₃ al 10% (2 x 50 mL). Se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y concentró a presión reducida. El aceite residual peso 126.48 g (93.3%). La ccf mostró tres manchas principales, con R_f de 0.40, 0.29 y 0.12 (Sistema VI). Este producto crudo se empleó en la siguiente reacción de oxidación.

7.5.2. Ácido 3-cloro-4-nitrobenzoico (13)

En un matraz de bola de 5 L con tres bocas, equipado con agitación mecánica, embudo de adición y refrigerante en posición de reflujo, se mezclaron 120 g (0.699 mol) de los 3-cloronitrotoluenos anteriores, 236.2 g (0.948 mol) de dicromato de potasio y 1200 mL de agua. Se inició la agitación y se gotearon 520 mL de ácido sulfúrico concentrado. La adición del ácido se hizo cuidadosamente, evitando el sobrecalentamiento. Terminada la adición se calentó a reflujo por 2 horas, se enfrió por la adición de 1 L de agua, se filtró y el sólido obtenido se vertió sobre un 1L de una solución de ácido sulfúrico al 5%. Se calentó en un baño de agua tibia, se enfrió y filtró nuevamente. El producto crudo se disolvió en una solución de hidróxido de sodio al 5%, se filtró para eliminar el remanente de sales de cromo y después se aciduló con ácido sulfúrico diluido al 20%, se filtró y se lavó con agua hasta pH neutro. Se obtuvieron 58 g (41.2%) de un sólido ligeramente amarillo, con un *mp* de 181.6-183.4°C, con un R_f de 0.20 (Sistema I).

7.5.3. Cloruro de 3-cloro-4-nitrobenzoilo (14)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL con tres bocas, equipado con trampa de humedad y un tubo para absorber el cloruro de hidrógeno, se mezclaron 50 g (0.248 mol) de 13 y 87.8 g (0.744 mol) de cloruro de tionilo. La mezcla se calentó en un baño de aceite hasta que cesó el desprendimiento de gases. Se adaptó un condensador de agua y se destiló el exceso de cloruro de tionilo a presión ordinaria,

por calentamiento en baño de aceite. Por ccf se observó que todo el ácido había reaccionado. El producto no se purificó y se usó tal cual para la obtención del siguiente intermediario.

7.5.4. 3-Cloro-4-nitrobenzofenona (15)

En un matraz de bola de 500 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, trampa de humedad y tubo para absorber el cloruro de hidrógeno, se mezclaron 100 mL de benceno anhidro y el cloruro de benzoilo crudo anterior disuelto en 30 mL de benceno anhidro. Con agitación se adicionaron lentamente 45 g de cloruro de aluminio anhidro; se agitó durante 10 minutos y se calentó a reflujo con un baño de aceite durante 3 horas. Se enfrió y se vertió sobre una mezcla de 500 g de hielo-agua conteniendo 10% de ácido clorhídrico. Se agitó hasta que llegó a la temperatura ambiente. Se dejó en reposo 15 minutos y decantó la mayor parte posible de agua, luego se adicionó metanol y se agitó por 15 minutos. Se filtró con ayuda de un embudo de porcelana y papel filtro. El sólido café se recrystalizó de etanol y se obtuvieron 47.3 g de un sólido color beige, con un pf de 97.5-98.2°C, con un R_f de 0.43, (Sistema VIII).

7.5.5. 3-(Metilamino)-4-nitrobenzofenona (16)

En un reactor Parr de 300 mL de acero inoxidable se colocaron 10 g (38 mmol) de **15** en 150 mL de glima, 7.74 g (114.7 mmol) de clorhidrato de metilamina, 15.82 g (114.7 moles) de carbonato de potasio y 8 mL de agua. Se cerró el reactor perfectamente y se calentó a 130°C por 6 horas. Se enfrió y la mezcla de reacción se vertió sobre 500 mL de agua, se agitó hasta que precipitó un sólido anaranjado. Se filtró y el residuo se recrystalizó de etanol. Se obtuvieron 8.6 g (88.6%) de un sólido anaranjado brillante con un pf de 121.2-122.5°C, con un R_f de 0.6 (Sistema I).

7.5.6. 4-Amino-3-(metilamino)benzofenona (17)

En un matraz de bola de 250 mL con dos bocas, adaptado con refrigerante de agua en posición a reflujo, agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 6 g (23.4 mmol) de **16** en 120 mL de etanol y 31.7 g (140.6 mmol) de cloruro estanoso dihidratado. La mezcla anterior se llevó a reflujo y se mantuvo así por 4 horas, luego se enfrió y alcalinizó hasta pH de 9 con solución de hidróxido de sodio al 20%. El sólido amarillo que se formó se separó por filtración al vacío, se lavó con etanol. Se reunieron las porciones etanólicas y se concentró a sequedad, se obtuvo un sólido amarillo rojizo, el cual se recrystalizó de benceno. Se obtuvieron 4.3 g (81.3%) de un sólido amarillo, una sola mancha por ccf, con un pf de 118.7-120.4°C, con un R_f de 0.48 (Sistema IX).

7.5.7. N-(6-Benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (B)

En un matraz Kontes taper de 250 mL con cuatro bocas, acondicionado con termómetro embudo de adición, tapón de hule (séptum), agitación magnética y electrodo, se disolvieron 3.6 g (12 mmol) de sulfato de S-metilisotiuronio en 12 mL de agua, se agitó y enfrió a 5°C. Enseguida se adicionaron 2.26 g (1.84 mL, 14 mmol, 2 eq.) de cloroformiato de metilo con ayuda de una jeringa, se agitó vigorosamente y poco a poco se adicionó una solución acuosa de sosa al 20%, a una velocidad tal que el pH oscilara entre 7-7.5 y la temperatura entre 10-15°C. Después de haber ajustado el pH, éste permaneció constante hasta formar un precipitado blanco esponjoso.

En otro matraz de bola de 250 mL, acondicionado con agitación magnética y un refrigerante en posición de reflujo, en cuyo extremo superior se conectó una trampa de hipoclorito de sodio. Se disolvieron en frío 2.5 g (11 mmol) de **17** en 10.5 mL de etanol. A esta solución se le adicionó el contenido de la reacción arriba mencionada. Se ajustó el pH a 5 con ácido acético y la mezcla se calentó poco a poco con una canastilla. Se llevó a reflujo por 5 horas, se enfrió y se vertió sobre agua. El producto obtenido se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las fases orgánicas reunidas se

secaron con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida y el sólido amarillo obtenido se lavó con etanol y se recristalizó de benceno. Se obtuvieron 1.93 g (55%) de un polvo ligeramente beige con un *pf* de 163.3-165.8°C, con un *R_f* 0.4 (Sistema III).

7.6. Síntesis de *N*-[5(6)-benzoil-1*H*-bencimidazol-2-il]-*N*-metilcarbamato de metilo (C)

En un matraz de 250 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro y embudo de adición, se suspendieron 20 g (67.7 mmol) de mebendazol en 100 mL de sulfóxido de dimetilo, luego se adicionaron 7.59 g (135 mmol) de hidróxido de potasio en polvo y se agitó por 10 minutos. Lentamente se gotearon 17 g (135.4 mmol) de sulfato de dimetilo cuidando que la temperatura no pasara de los 35°C. Terminada la adición se mantuvo en agitación a 30-35°C por 2 horas. La solución se vertió sobre 200 mL de agua, se adicionaron 50 mL de acetato de etilo, se separaron las fases se filtró la fase orgánica y el sólido residual se lavó con acetato de etilo frío. Se juntaron las fases orgánicas y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se destiló a presión reducida. El sólido beige obtenido se recristalizó de etanol, obteniéndose 8.36 g (40%) de un sólido ligeramente beige, con un *pf* de 176-177°C, y una sola mancha por *ccf* con un *R_f* 0.38 (Sistema III).

8. CONCLUSIONES

- 1.- Se logró la síntesis de los tres derivados *N*-metilados del mebendazol. Estos se pudieron caracterizar, al igual que sus intermediarios, por los métodos usuales de espectroscopia y espectrometría de masas. Se determinó la estructura de los nuevos compuestos **13**, **15**, **16** y **17**.
- 2.- Se determinó la importancia que tienen los puentes de hidrógeno intermoleculares en el Mebendazol, ya que al metilar el nitrógeno del anillo de bencimidazol, el punto de fusión se abatió más de 100°C en cada uno de los derivados 1-metilados; los cuales fueron de 160-162°C para **A** y 163.3-165.8°C para **B**, en comparación al del Mebendazol, que es de 288°C.
- 3.- Para el compuesto **C** también se tuvo una disminución en el punto de fusión por lo que se confirma la supresión de los puentes de hidrógeno intermoleculares del Mebendazol.
- 4.- Los tres derivados *N*-metilados se purificaron con disolventes de mediana polaridad, por lo que la solubilidad aumentó con relación al Mebendazol. Esto es importante porque al disminuir la polaridad y aumentar la solubilidad podría mejorar la absorción en el organismo.

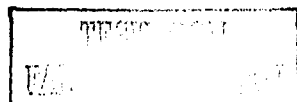
9. BIBLIOGRAFÍA

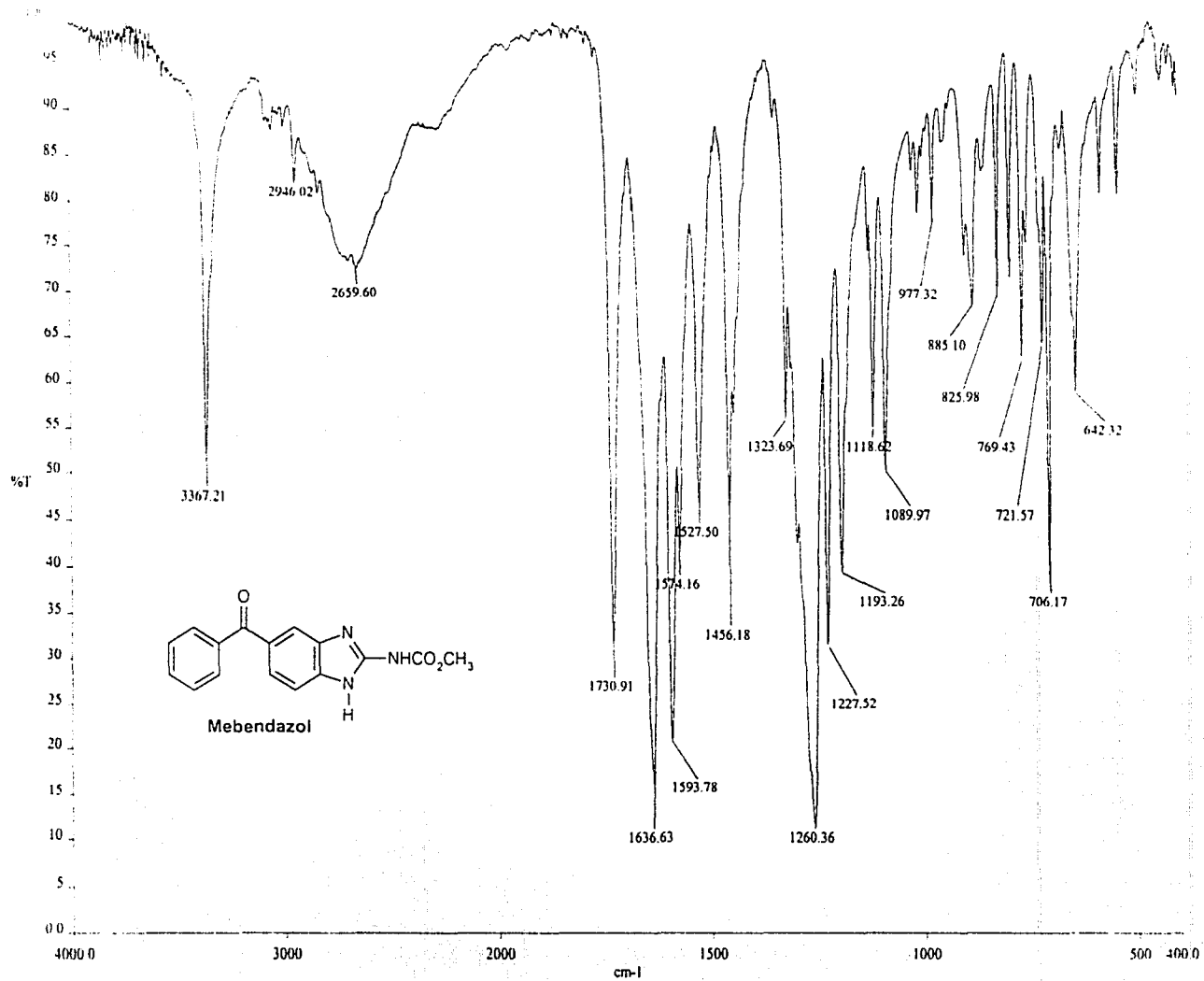
- 1.- Córdero del Campillo, M.; Euzeby, J.; Gaafar, S. *Vet. Parasitology*, **1988**, *29*, 299-326.
- 2.- Horton, R.J. Benzimidazoles in a Wormy World, *Parasitol. Today*, **1990**, *6*, 106.
- 3.- Sharma, S., Design of New Drug for Helminth Diseases: Lead Optimization in Benzimidazoles, *Adv. Drug Res.*, **1994**, *25*, 103-172.
- 4.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM), 37a. Edición, México **1991**.
- 5.- Cedillo-Rivera, R. y Muñoz, O. *In vitro* Susceptibility of *Giardia lamblia* to Albendazole, Mebendazole and other Chemotherapeutic Agents, *J. Med. Microbiol.* **1992**, *37*, 221-224.
- 6.- Chavéz, B.; Cedillo-Rivera, R.; Martínez-Palomo, A. *Giardia lamblia* Ultraestructura study of the *In vitro* Effects of Benzimidazoles, *J. Protozool.*, **1992**, *39*, 510-515.
- 7.- Fears, S.D. and O'Hare, J. *In vitro* susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to Fifty Antimicrobial Agents, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1988**, *32*, 144-146.
- 8.- Booth, N.H. and McDonald, L.E. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Fifth Ed., The Iowa State University Press Aries, section 16, (**1982**).
- 9.- Prichard, R.K. *Nature*, **1970**, *228* (14), 684-685.
- 10.- Korolkovas, A. *Essentials of Medicinal Chemistry*; Second edition; Wiley-Interscience Publication, USA, **1988**, pp. 599-628.
- 11.- Prichard, R.K. *Int. J. Parasit.*, **1973**, *3*, 409-417.
- 12.- Sharma, S. and Abuzar, S. The Benzimidazole Anthelmintics-Chemistry and Biological Activity, *Prog. Drug Res.*, **1983**, *27*, 85-161.
- 13.- Bertram, G. K. *Farmacología Básica y Clínica*, Editorial El Manual Moderno, SA de CV, México, DF, **1984**.
- 14.- Lacey, E. The Role of Cytoskeletal Protein, Tubulin, in the mode of action and Mechanism of Drug Resistance to Benzimidazoles, *Int. J. Parasitol.*, **1988**, *18*, 885-936.

- 15.- Townsend, L.B. and Wise, D.S. The Synthesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles, *Parasitol. Today*, 1990, 6, 107-112.
- 16.- Mathias, L.J. and Burkett, D. N-alkylation of Benzimidazoles and Benzotriazole via phase Transfer Catalysis, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 20, 4709-4712.
- 17.- Bergman, J. and Sand, P. A New Simple Procedure for Alkylation of Nitrogen Heterocycles Using Dialkyl Oxalates and Alkoxides, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 1957-1960.
- 18.- Beaven, G.R.; Holiday, E.R.; Johnson, E.A. et al. *J.Pharm. Pharmacol.*, 1994, 1, 957.
- 19.- Katritzky, A.R. and Stanislaw, R. New Routes to Selectivity Methylated Benzimidazoles, *J. Heterocyclic Chem.*, 1994, 31, 775-779.
- 20.- Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. The Chemistry of Benzotriazole. Part 3. The Aminoalkylation of Benzotriazole, *J.Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1987, 1, 799.
- 21.- The Merck Index, Twelfth Edition, Merck & Co. Inc., USA, 1996.
- 22.- Handbook of Chemistry and Physics, 54th Edition, CRC Press, USA, 1973.
- 23.- Beilstein Organische Chemie, XIV, 81
- 24.- United States Patent, 3,657,267, Apr. 18, 1972.
- 25.- Organic Syntheses Collective Volume I, John Wiley & Sons, Inc., 1941, pp. 392-394

Anexo 1

Espectros





Espectro No. 1. N-[5(6)-Benzoil-1H-benzimidazol-2-yl]carbamato de metilo (Mebendazol)

MP
RCW
10/10/60

25

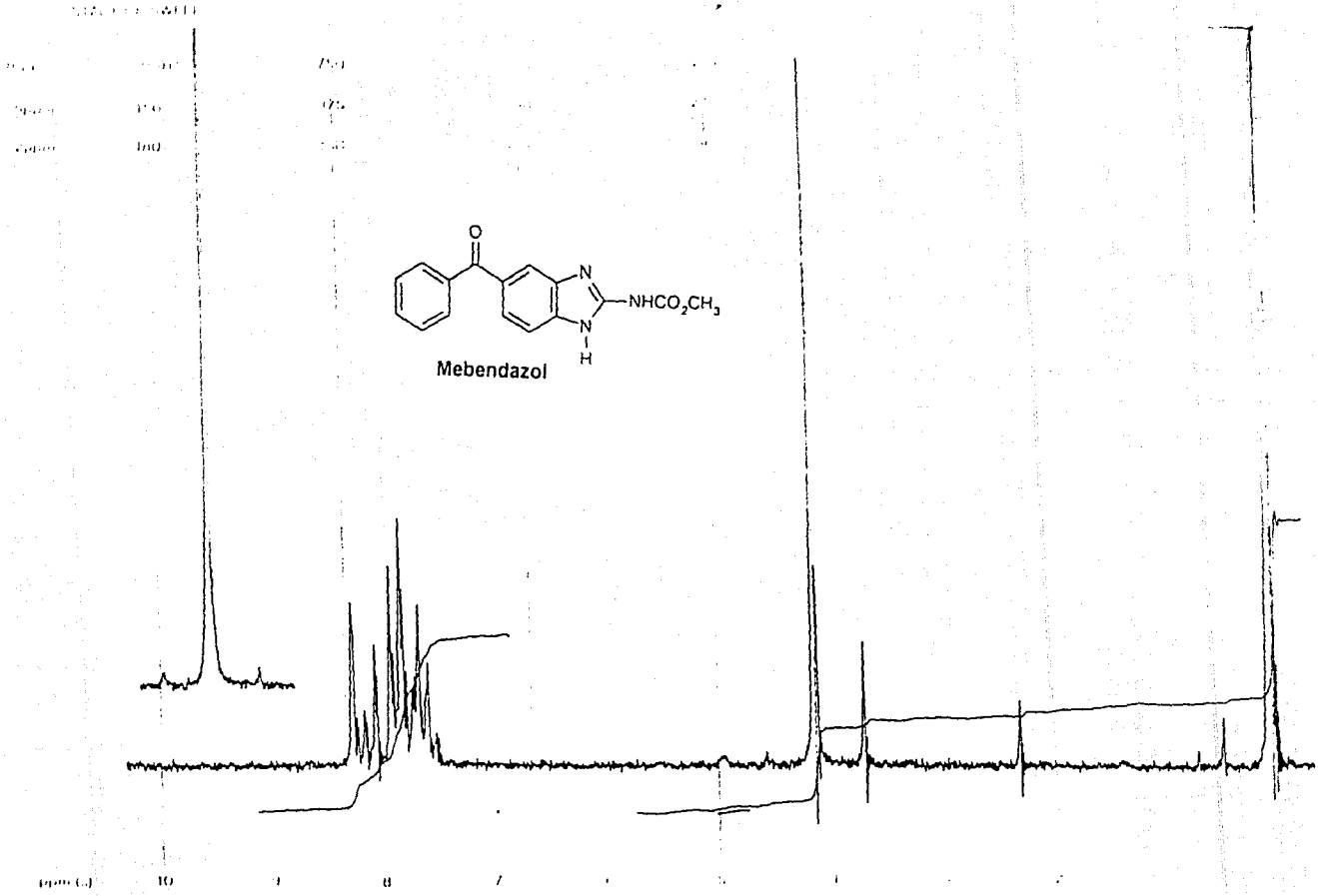
100-100000

100-100000

varian instrument division



radio active calibration



Espectro No. 2. N-[5(6)-Benzoil-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (Mebendazol)

REC-1

S3

REC'D 11/10/58

NOV 11 1958

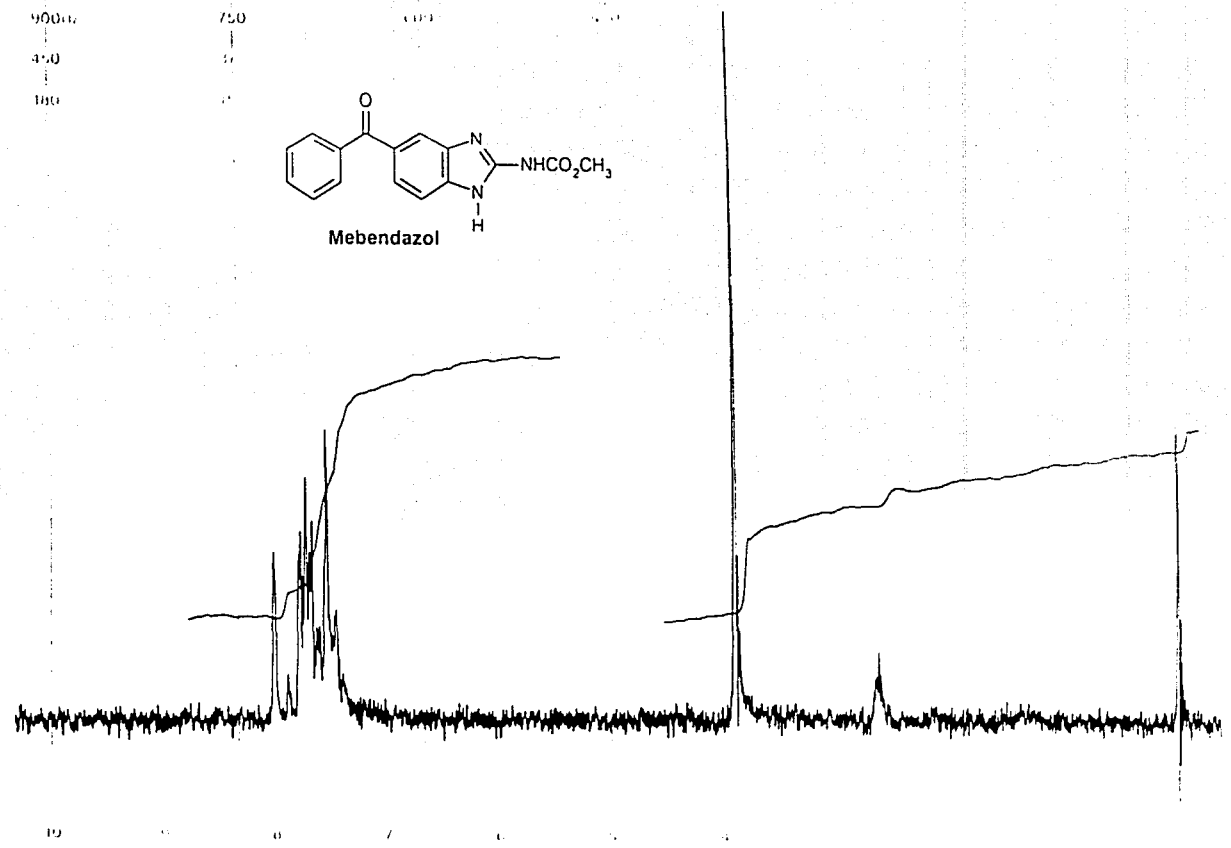
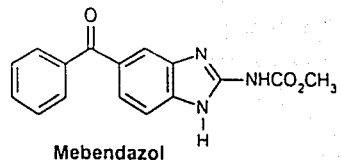
varian instrument division



100-100000-0000

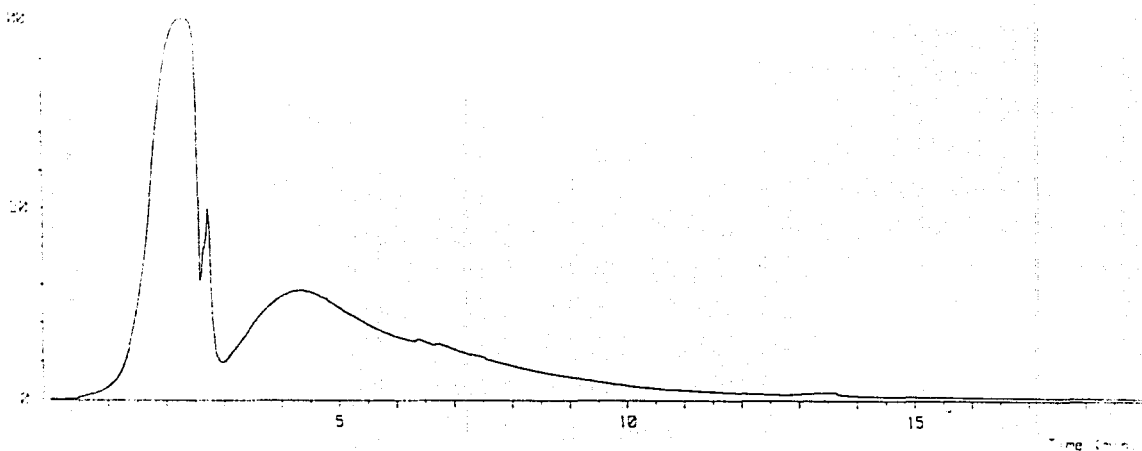
START OF SWEEP

10000	9000	750	0.01
5000	450	0	
2000	100		



Espectro No. 2'. N-[5(6)-Benzoil-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (Mebendazol)

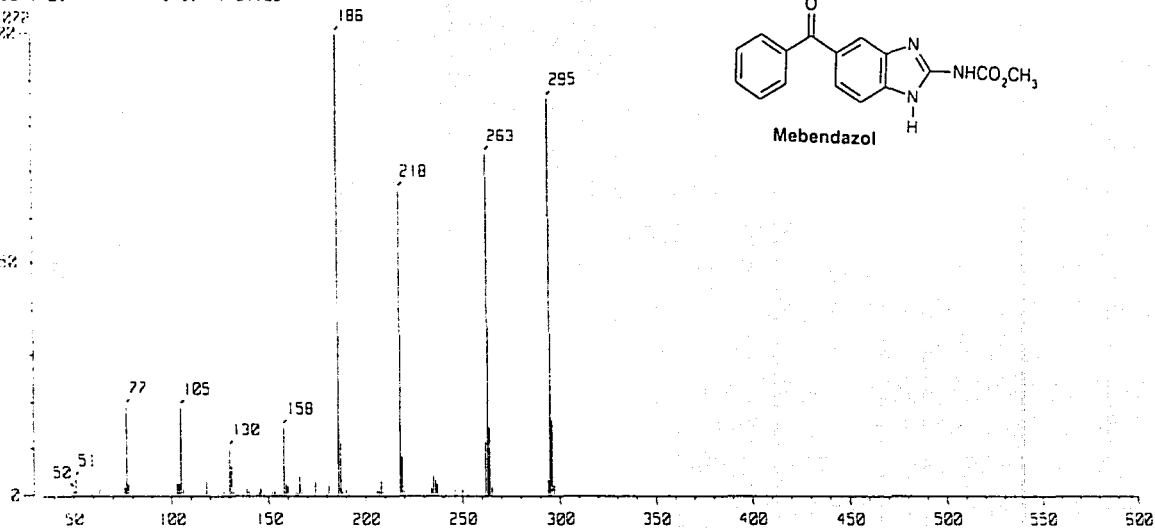
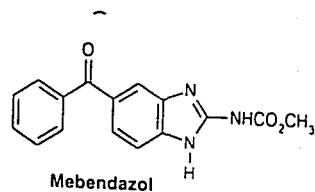
Espectro No. 3. *N*-[5(6)-Benzoil-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (Mebendazol)



(Mass Spectrum)
41 : 0.35 min
Ion Mode : EI-
535277
122

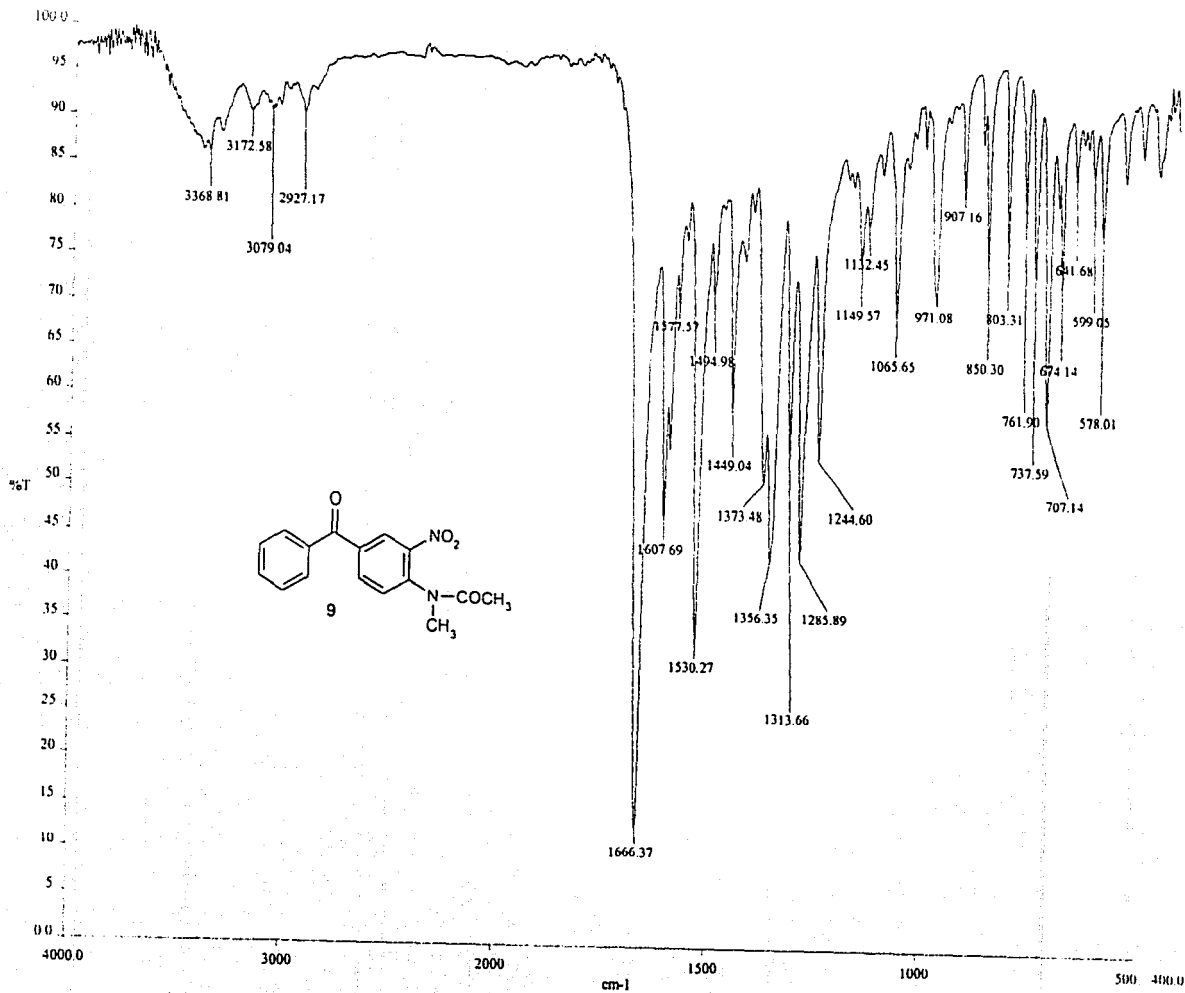
Scan# : 50
Int. : 51.03

Temp : 147.3 deg.C



INSTITUTO VET
FARMACIA

SA



Espectro No. 4. *N*-(4-Benzoil-2-nitrofenil)-*N*-metilacetamida (9)

1001
 1001
 1001

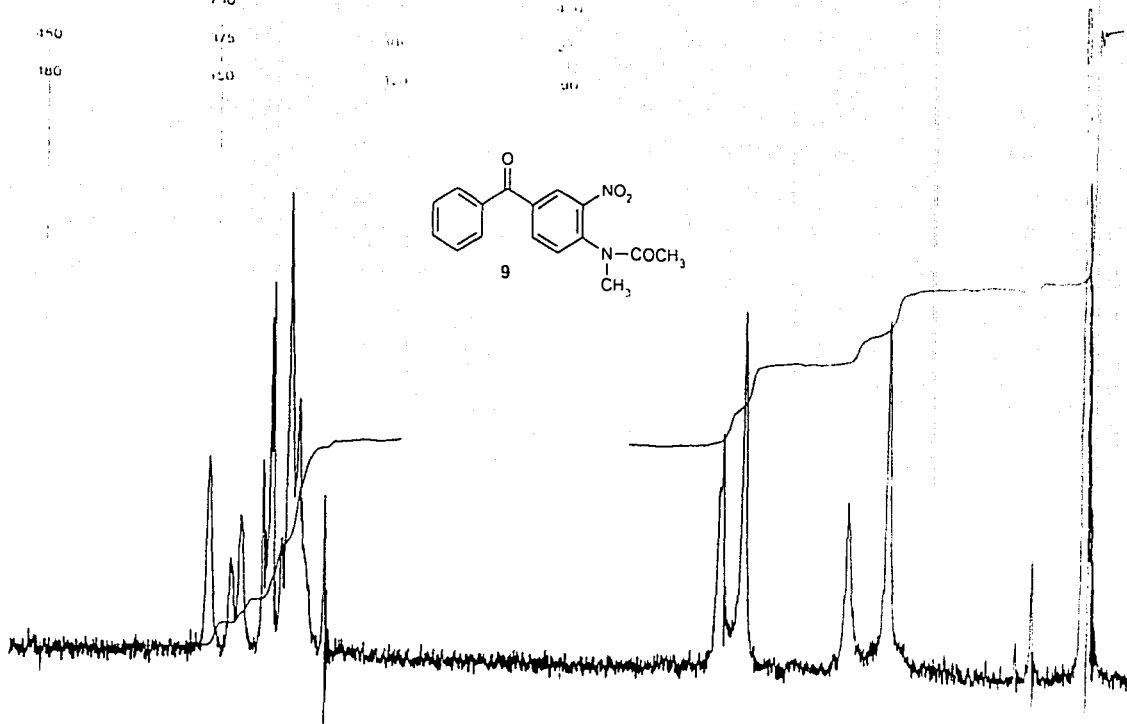
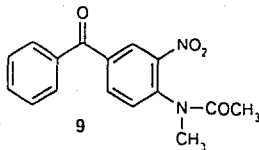
START OF SWEEP

10ppm	90012	7.0
5ppm	450	17.5
2ppm	180	15.0

PALM BEACH, FLA.

pat. att. conforma

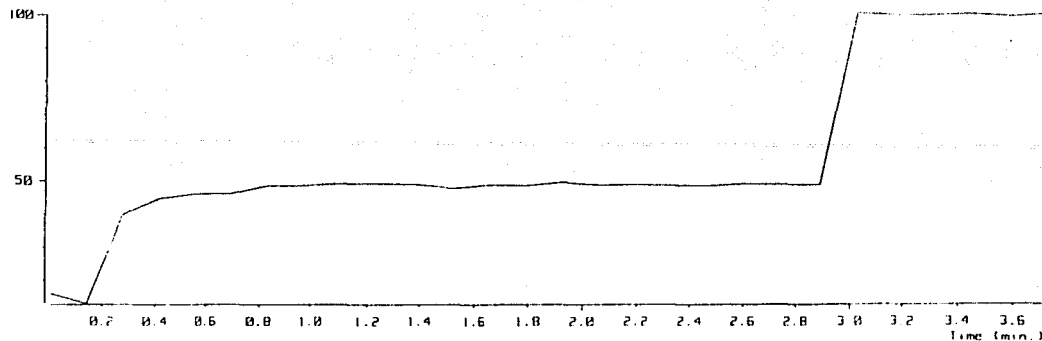
varian instrument division



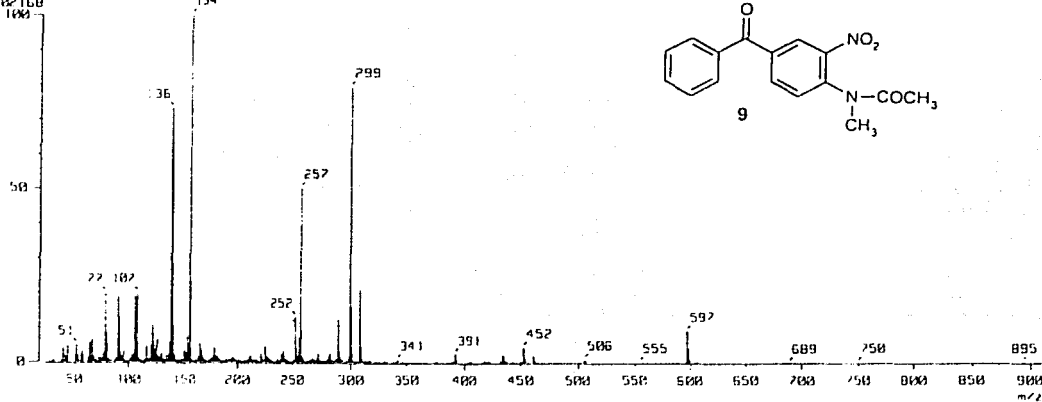
Espectro No. 5. *N*-(4-Benzoil-2-nitrofenil)-*N*-metilacetamida (9)

56

Espectro No. 6. N-(4-Benzoil-2-nitrofenil)-N-metilacetamida (9)

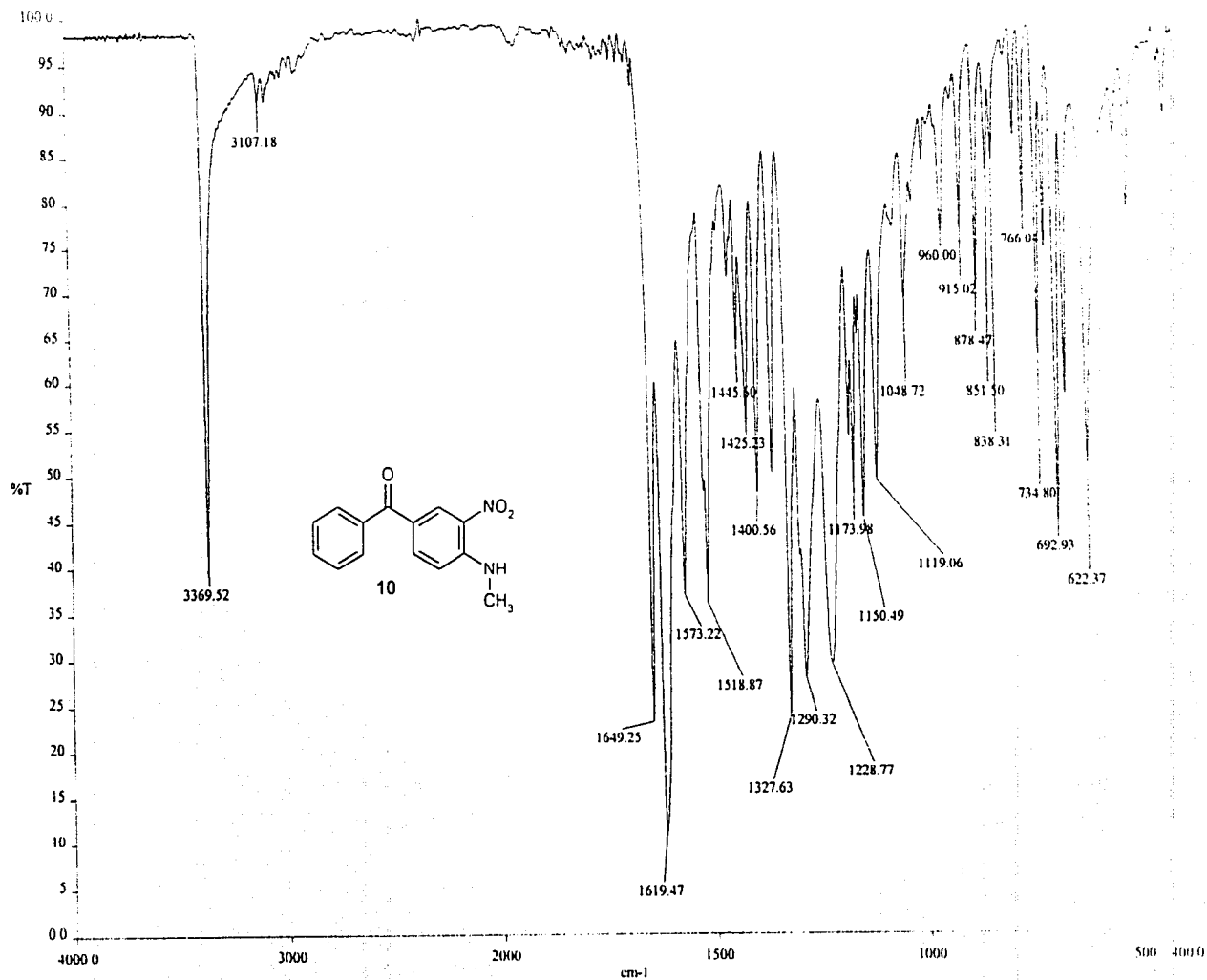


1. Mass Spectrum :
 RT : 2.48 min
 Ion Mode : FID+
 2402160
 Scan : (16,23)
 Int. : 229.09
 Temp : 6.4 deg.C



2. Mass Spectrum
 RT : 2.48 min
 Ion Mode : FID+
 2402160
 Scan : (16,23)
 Int. : 229.09
 Temp : 6.4 deg.C

LABORATORIO DE QUÍMICA ANALÍTICA
 INSTITUTO DE QUÍMICA
 UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Espectro No. 7. 4-(Metilamino)-3-nitrobenzofenona (10)

REV. 1978
EPA/600/4-78-010

58

59

EM

PART NO 935293 02

PRINTED IN U.S.A

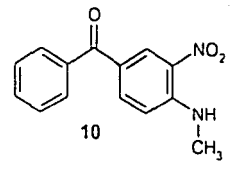
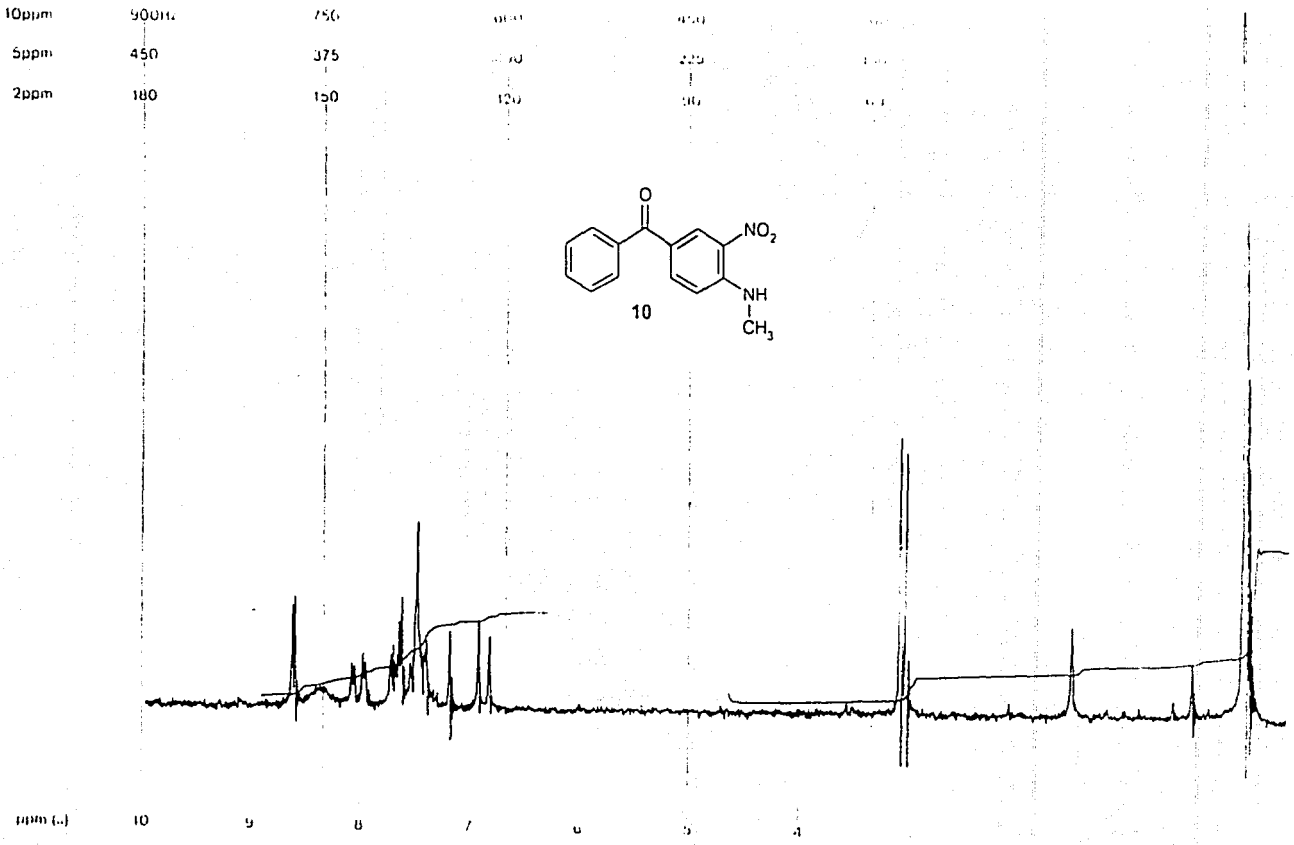


varian instrument division

pacific alic california

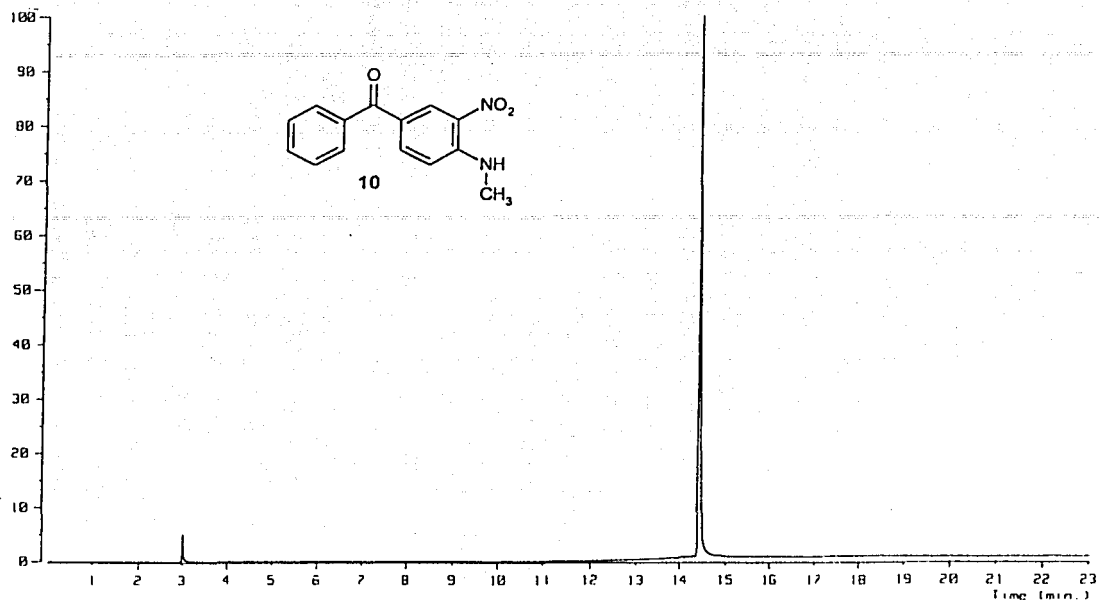
START ... SCALE

10ppm	500Hz	750	0.000	450	0.000
5ppm	450	375	0.000	225	0.000
2ppm	180	150	0.000	90	0.000



Espectro No. 8. 4-(Metilamino)-3-nitrobenzofenona (10)

Espectro No. 9. 4-(Metilamino)-3-nitrobenzofenona (10)



[Mass Spectrum]

RT : 14.44 min

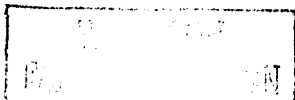
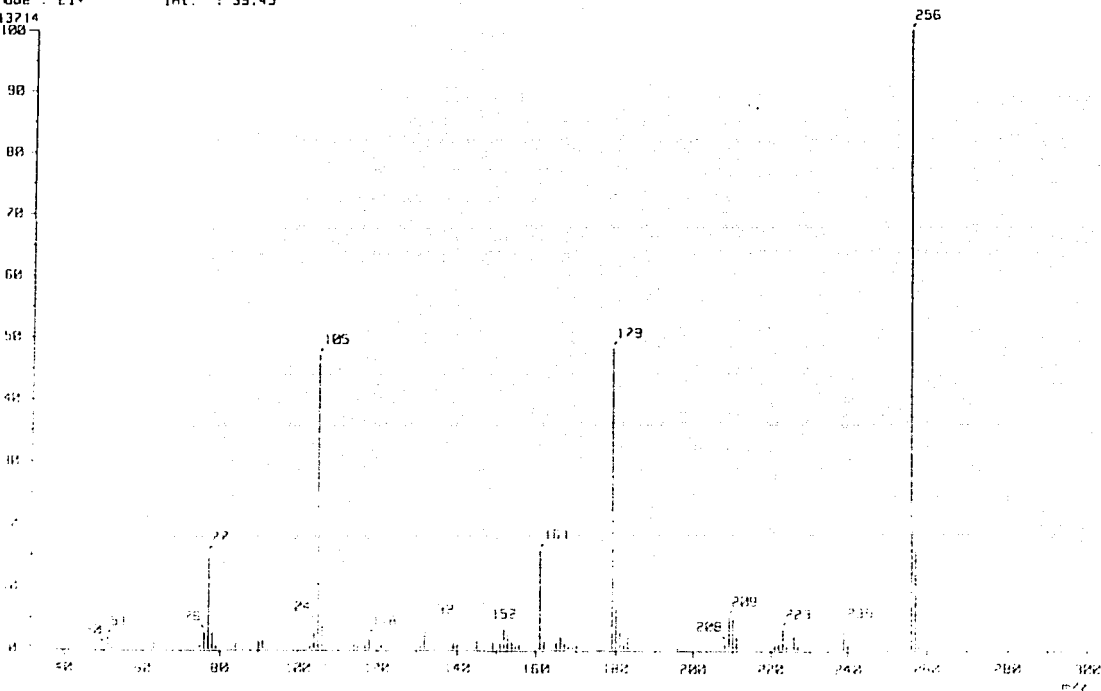
Scan# : 525-(549,588)

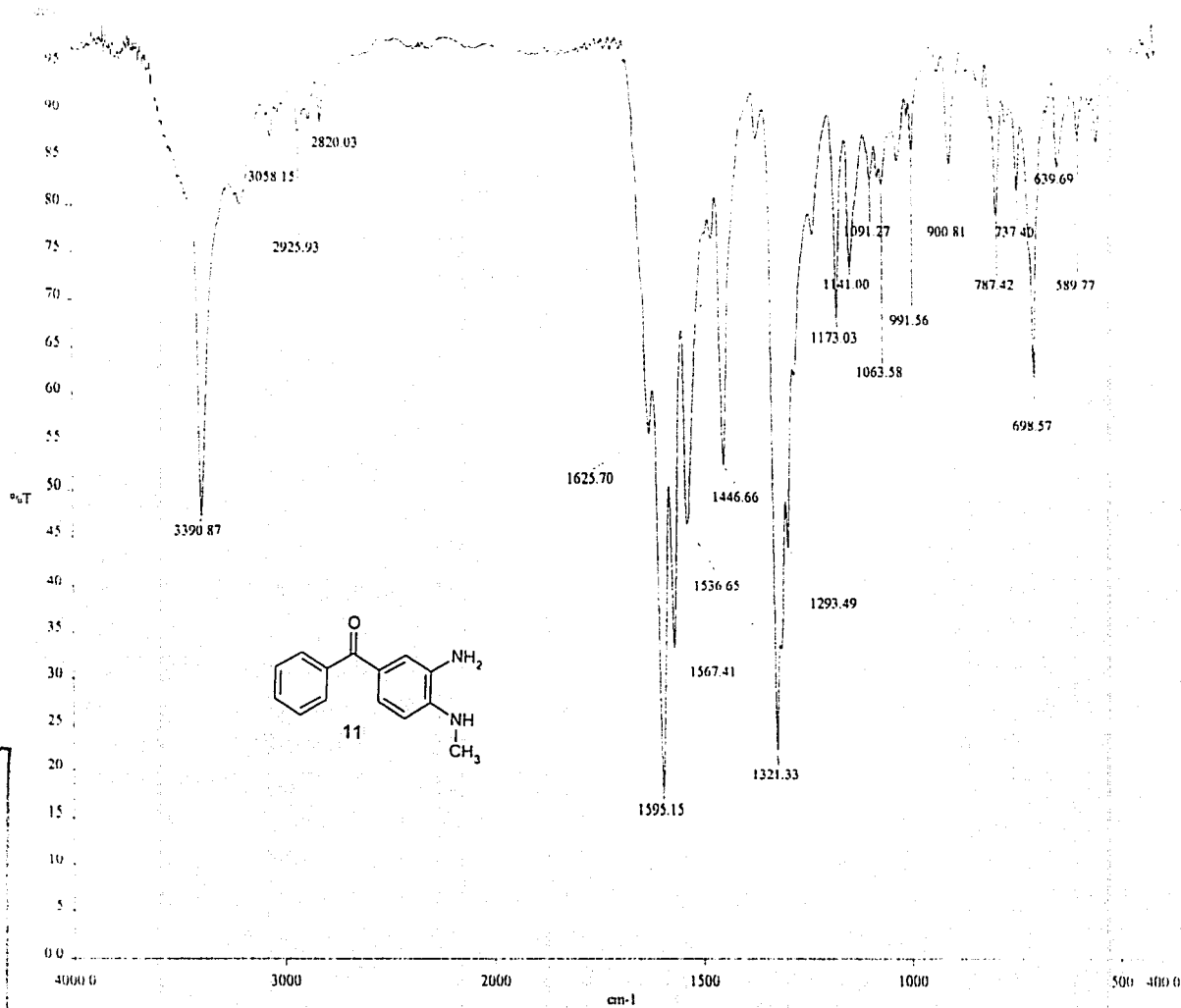
Temp : 29.1 deg.C

Ion Mode : EI+

Int. : 39.45

413714

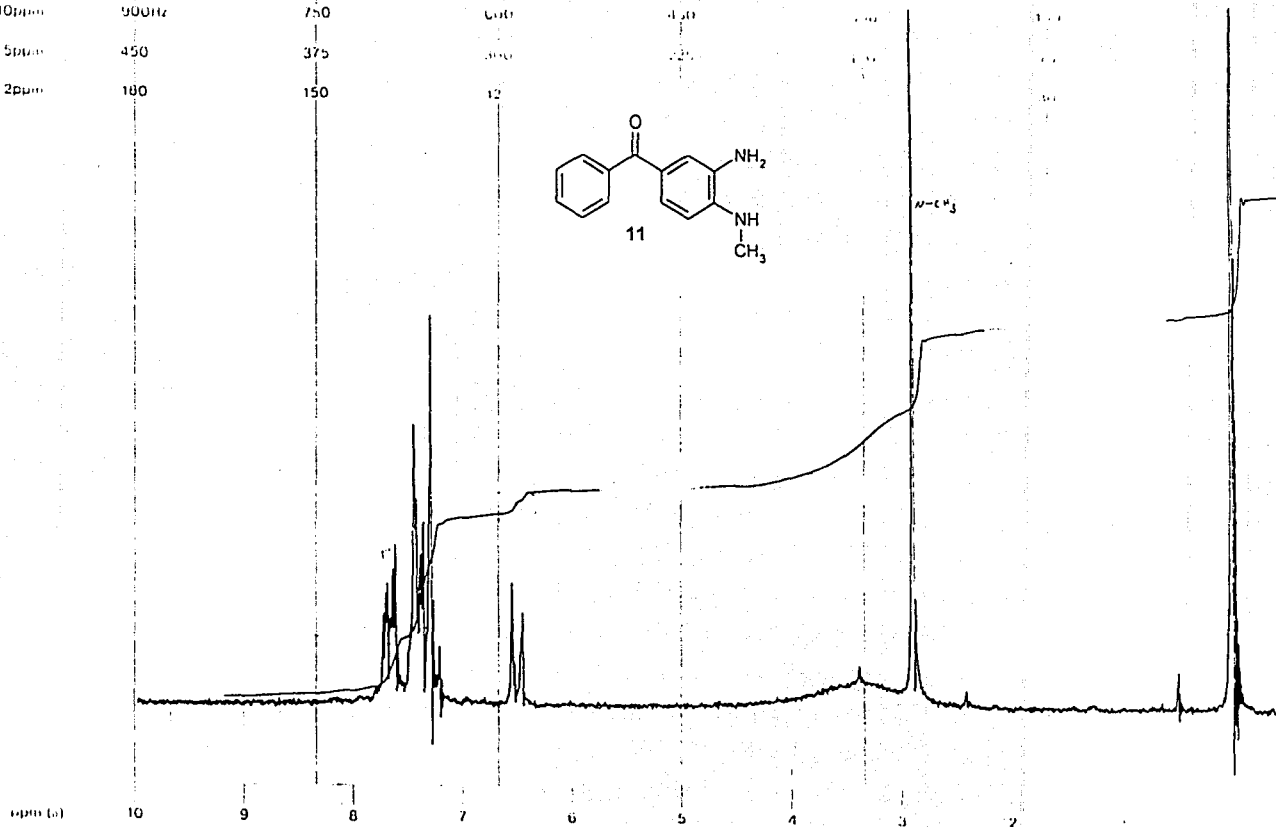
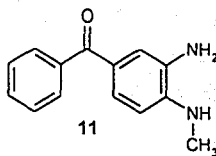




Espectro No. 10. 3-Amino-4-(metilamino)benzofenona (11)

START OF SWEEP

10ppm 900Hz 750
5ppm 450 375
2ppm 180 150



Espectro No. 11. 3-Amino-4-(metilamino)benzofenona (11)

PRINTED IN U.S.A.

FACT NO 950745-00

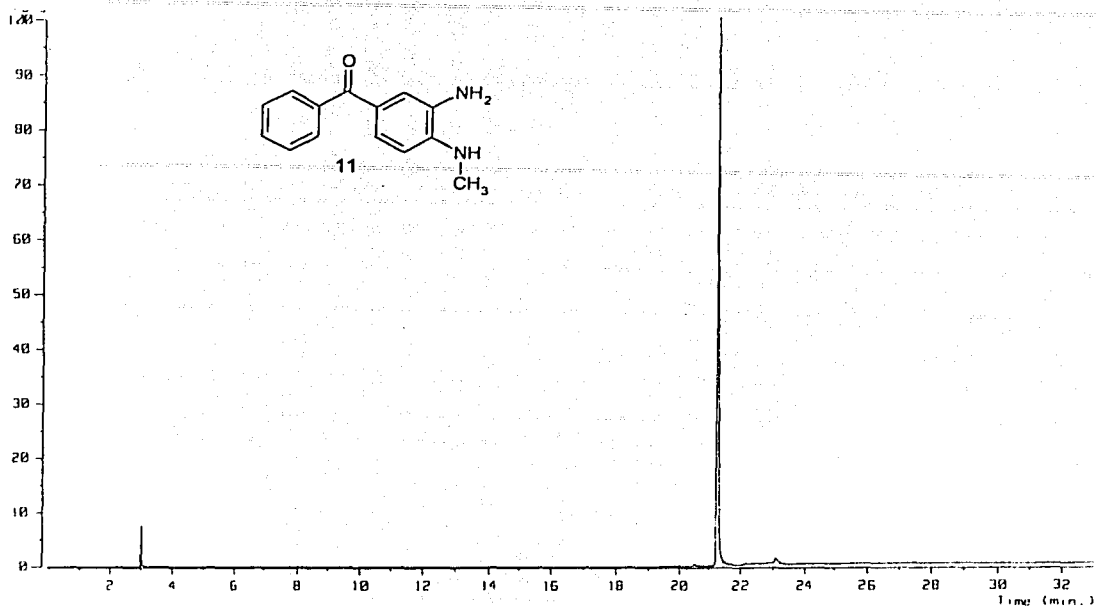


varian instrument division

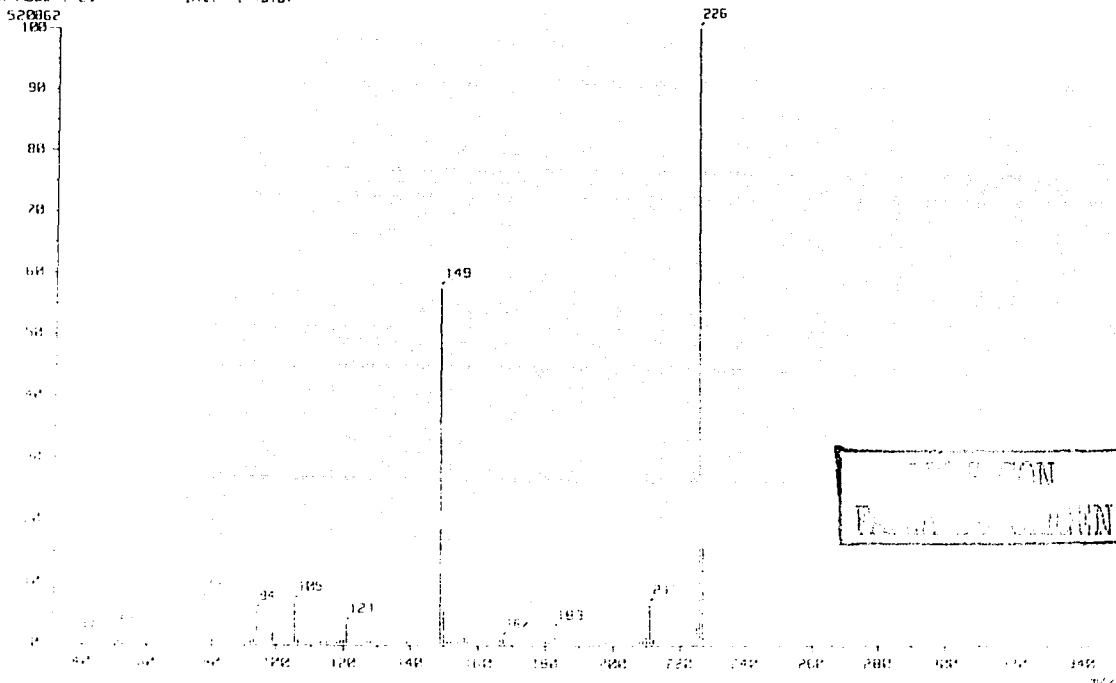
palo alto california

69

Espectro No. 12. 3-Amino-4-(metilamino)benzofenona (11)



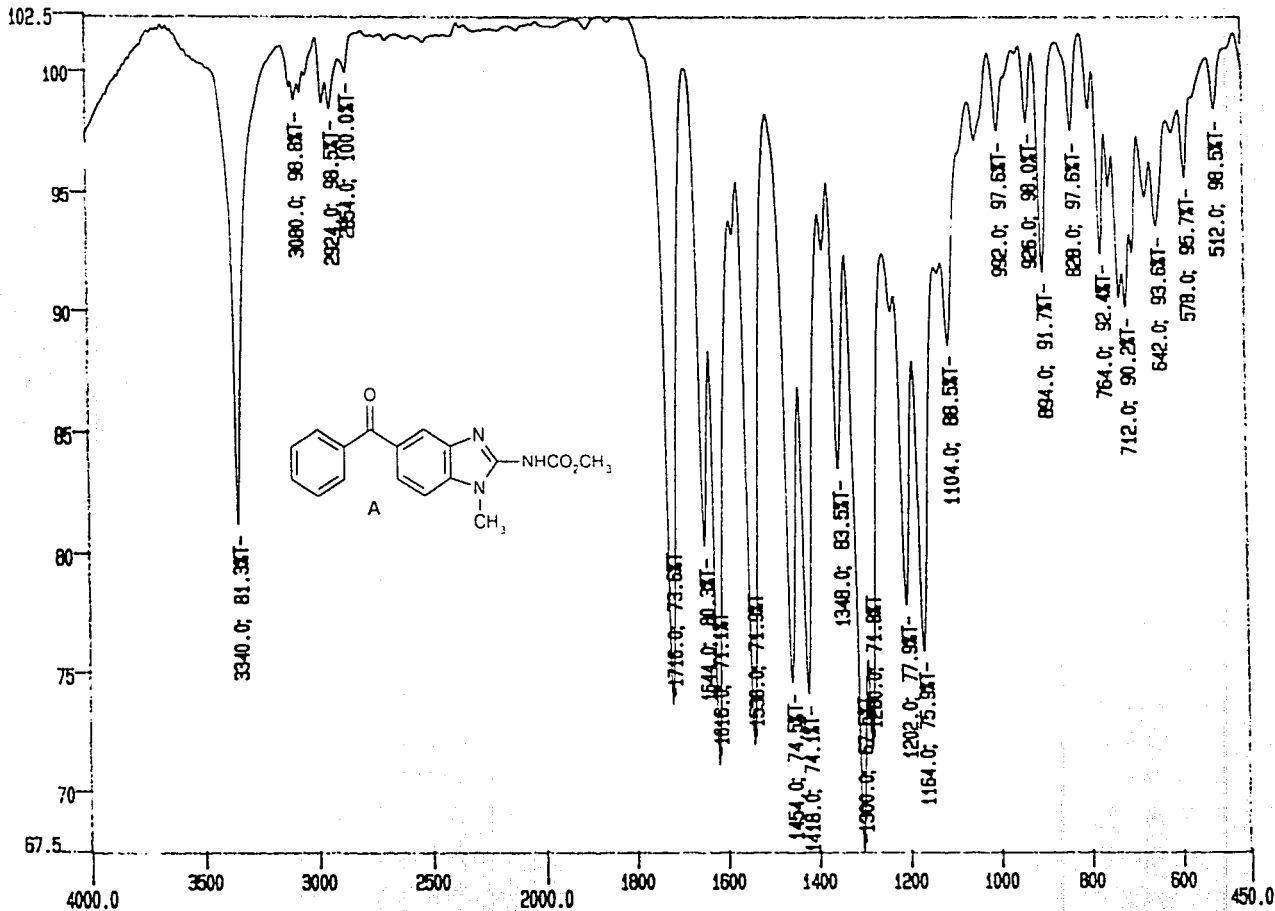
(Mass Spectrum)
RT : 21.27 min
Ion Mode : EI+
Scan# : 773-(794,825)-(717,747) Temp : 27.2 deg.C
Int. : 49.67



LABORATORIO DE QUÍMICA
FARMACIA

179

KT



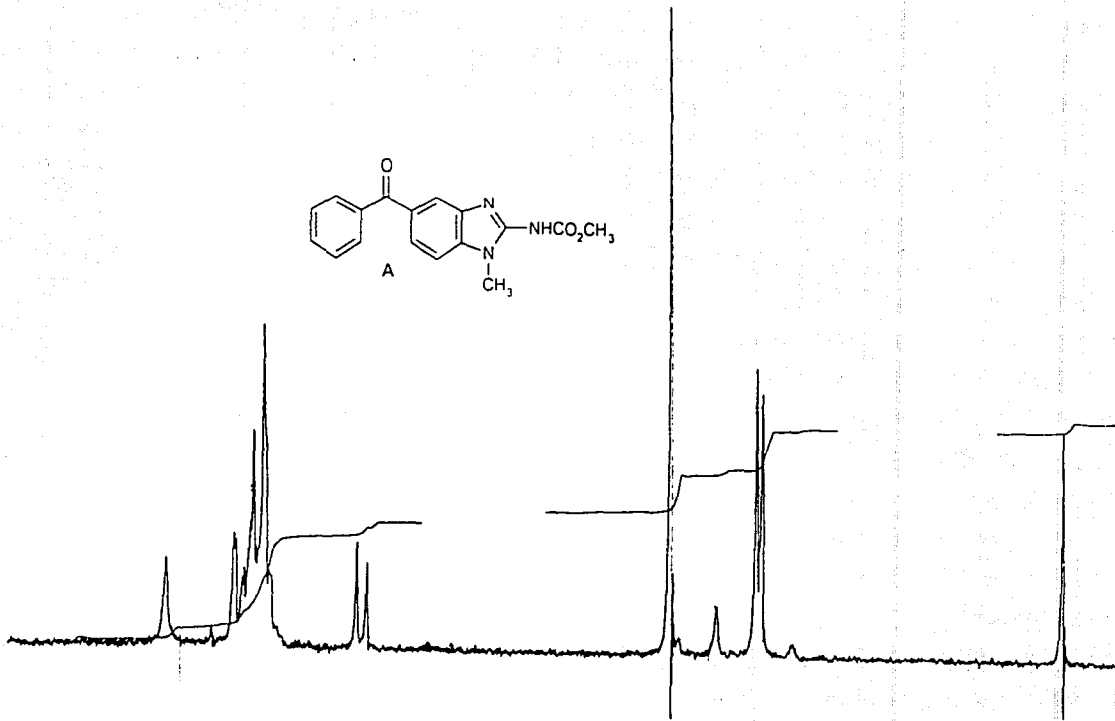
Espectro No. 13. N-(5-Benzoyl-1-metilbenzimidazol-2-il)carbamato de metilo (A)

7/11
1958



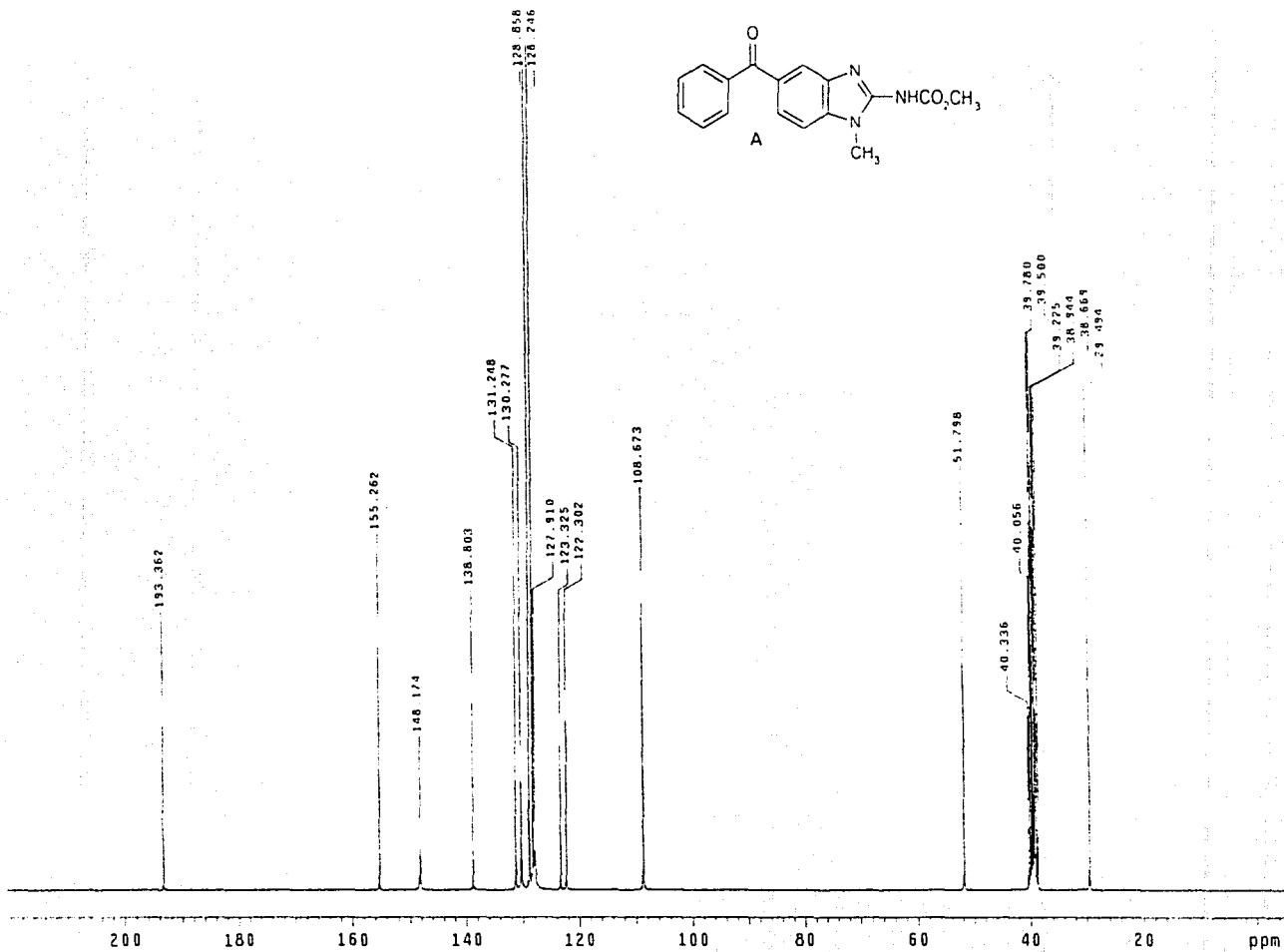
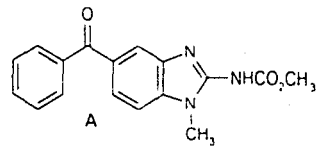
varian instruments division

model A-60



Espectro No. 14. N-(5-Benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (A)

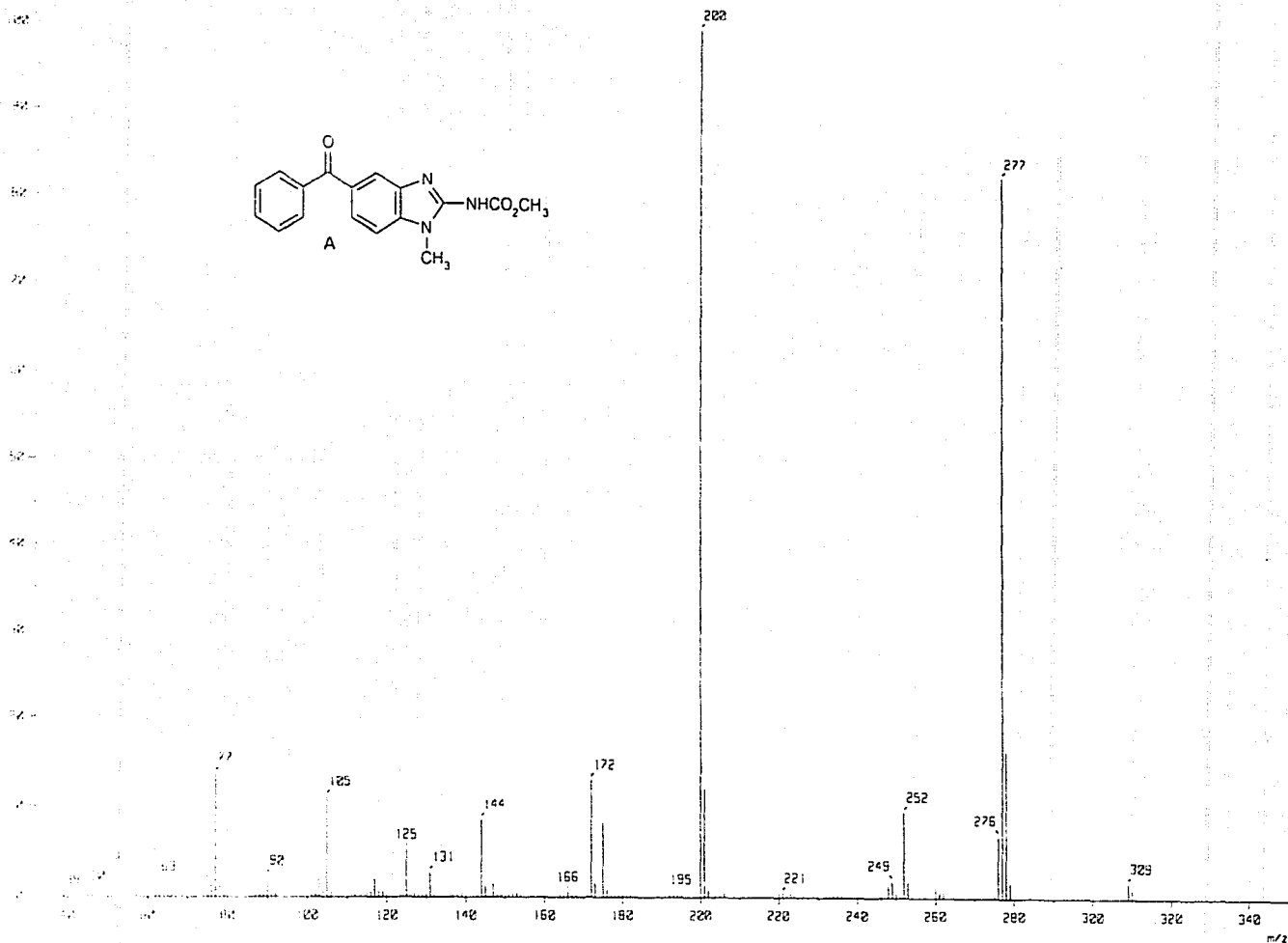
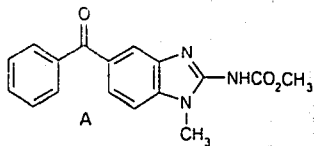
65



Espectro No. 15. *N*-(5-Benzoil-1-metilbenzimidazol-2-il)carbamato de metilo (A)

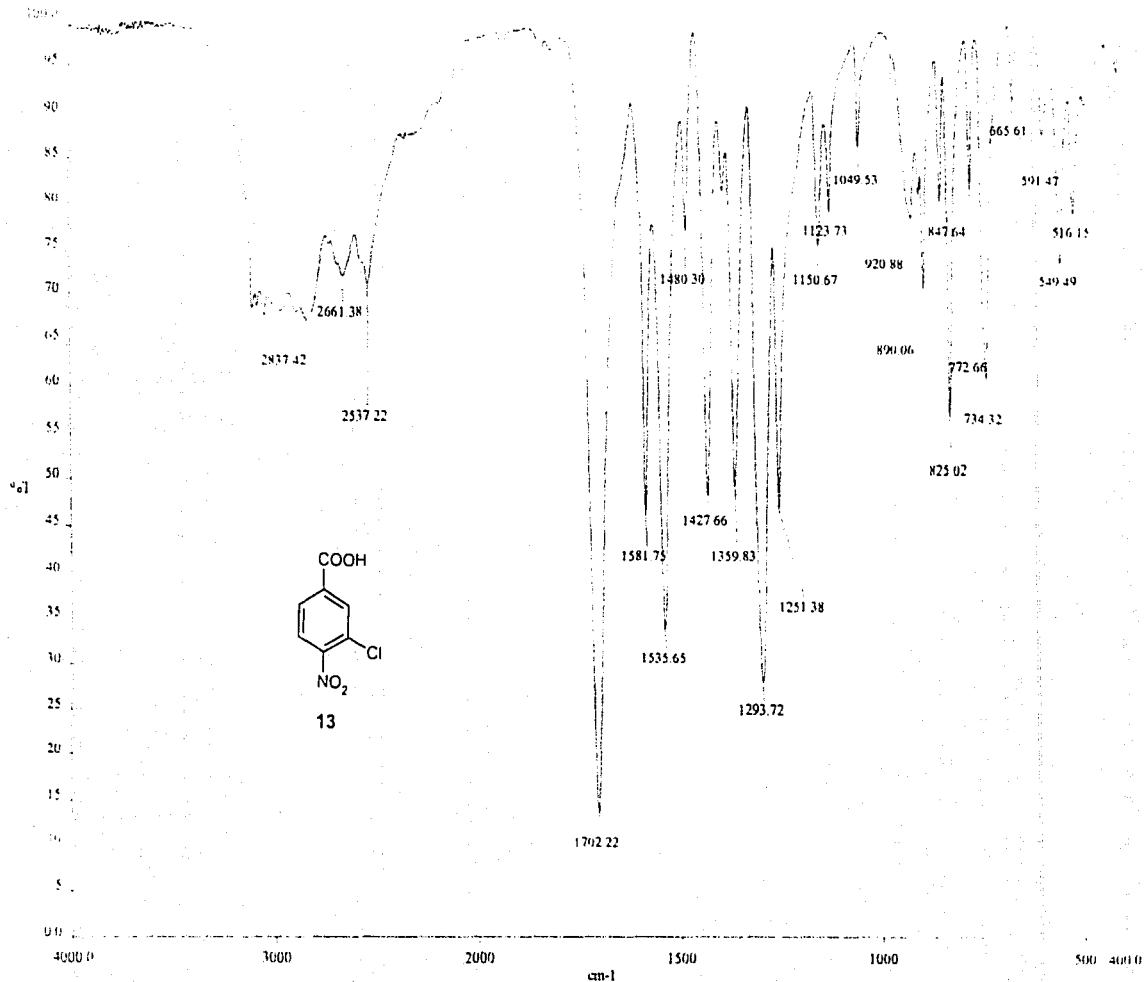
69

Espectro No. 16. *N*-(5-Benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (A)



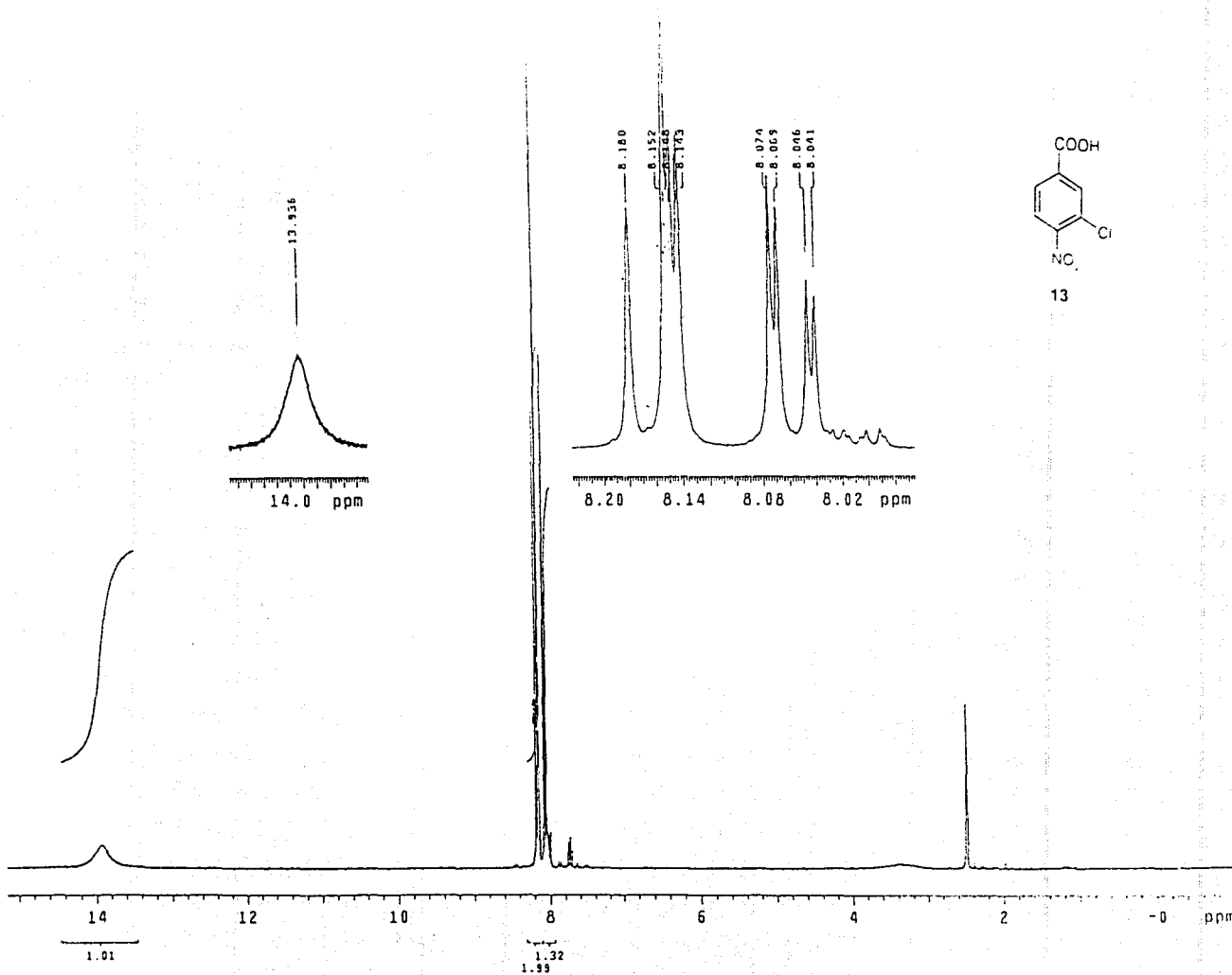
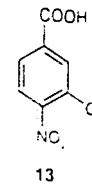
MS
1000000
1000000
1000000

67



Espectro No. 17. Ácido 3-cloro-4-nitrobenzoico (13)

INSTITUTO VETEROZOOLOGICO
 DE LA UNAM

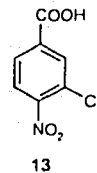
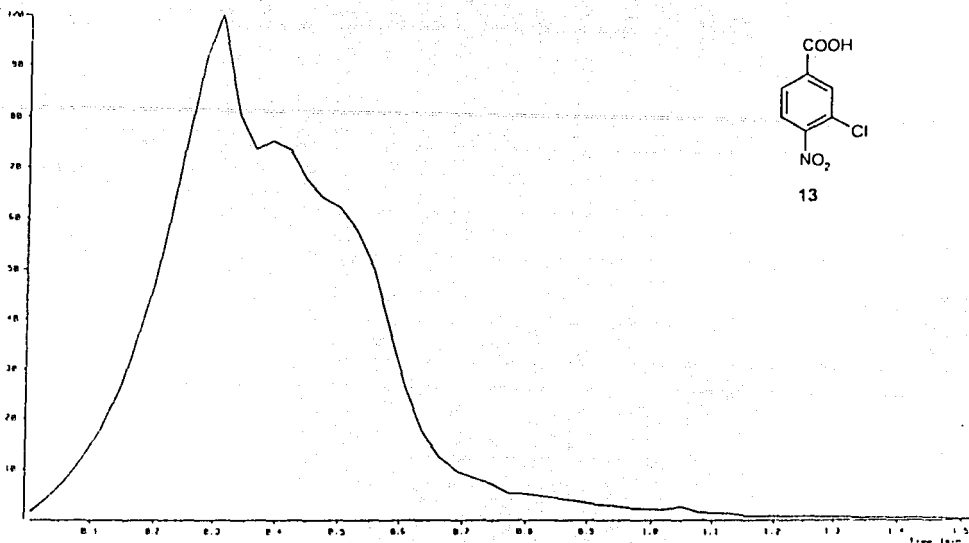


Espectro No. 18. Ácido 3-cloro-4-nitrobenzoico (13)

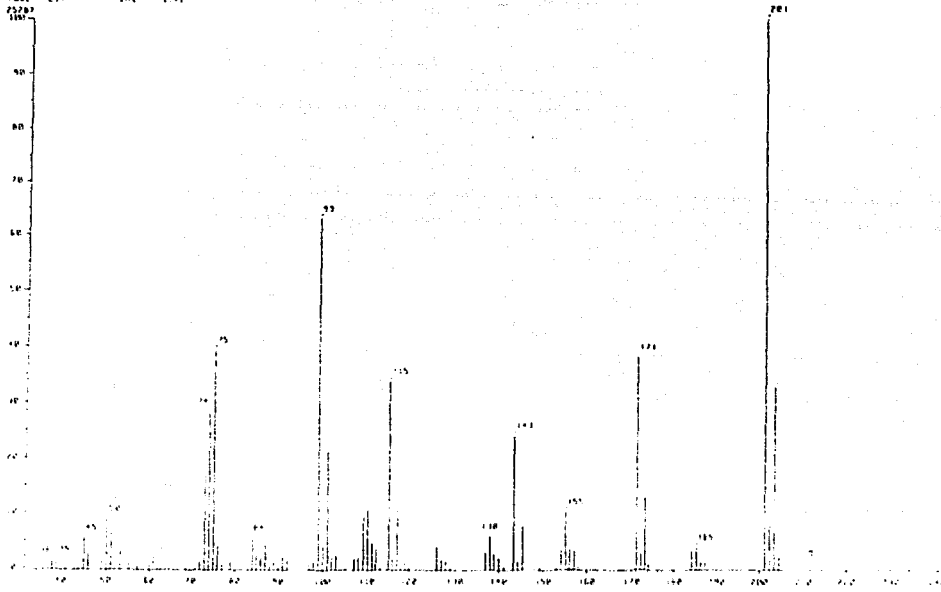
13.936
 8.180
 8.152
 8.148
 8.143
 8.074
 8.069
 8.006
 8.041
 2.000

69

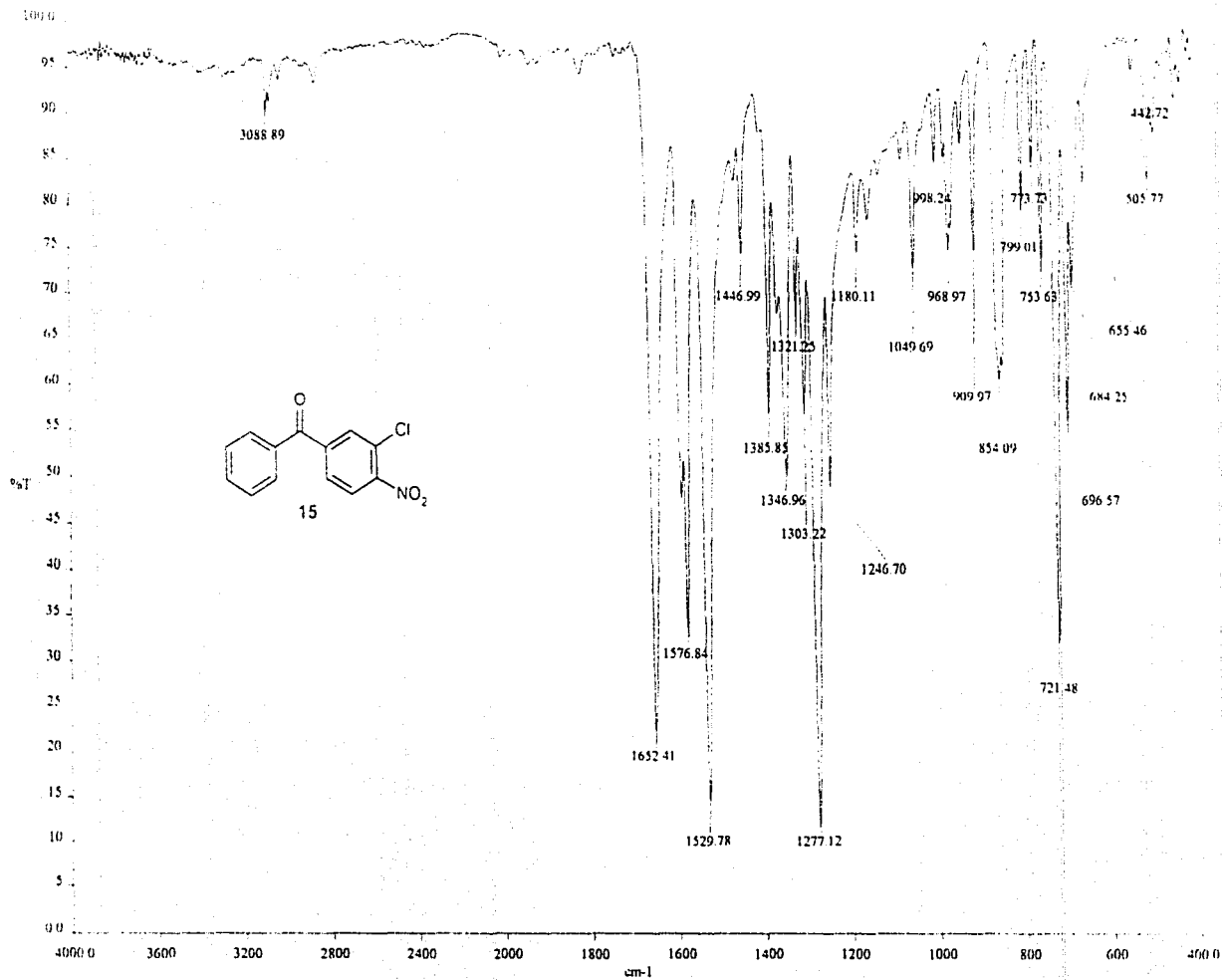
Espectro No. 19. Ácido 3-cloro-4-nitrobenzoico (13)



Mass Spectrum 3
RT: 0.36 min
Scan: 118 (51.130.531)
Time: 22.3 deg.C
Inl: 7.41

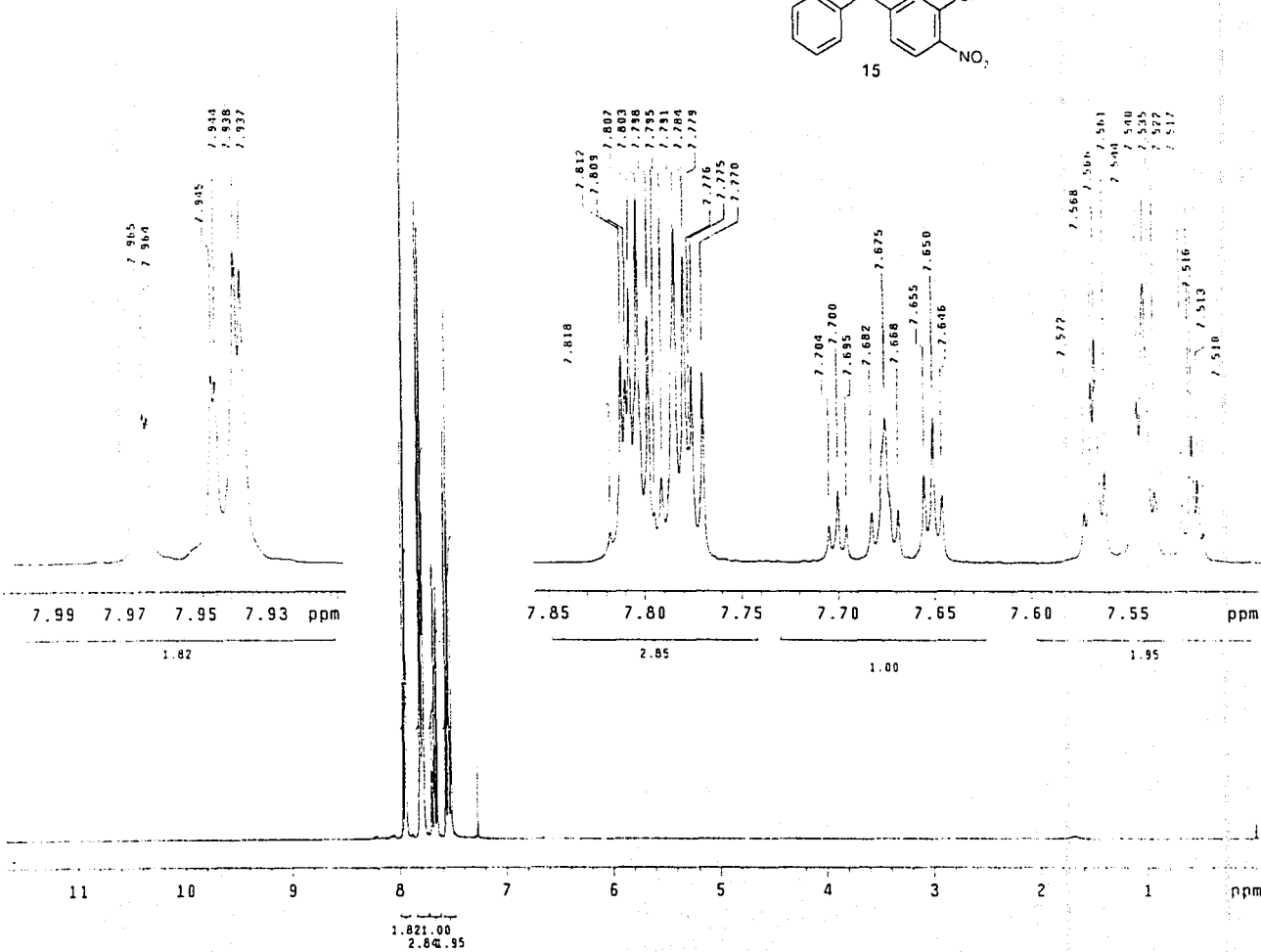
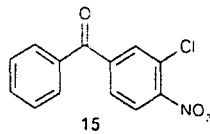


TRICOR ANALYTICAL
LABORATORY
FALLS CHURCH, VA



Espectro No. 20. 3-Cloro-4-nitrobenzofenona (15)

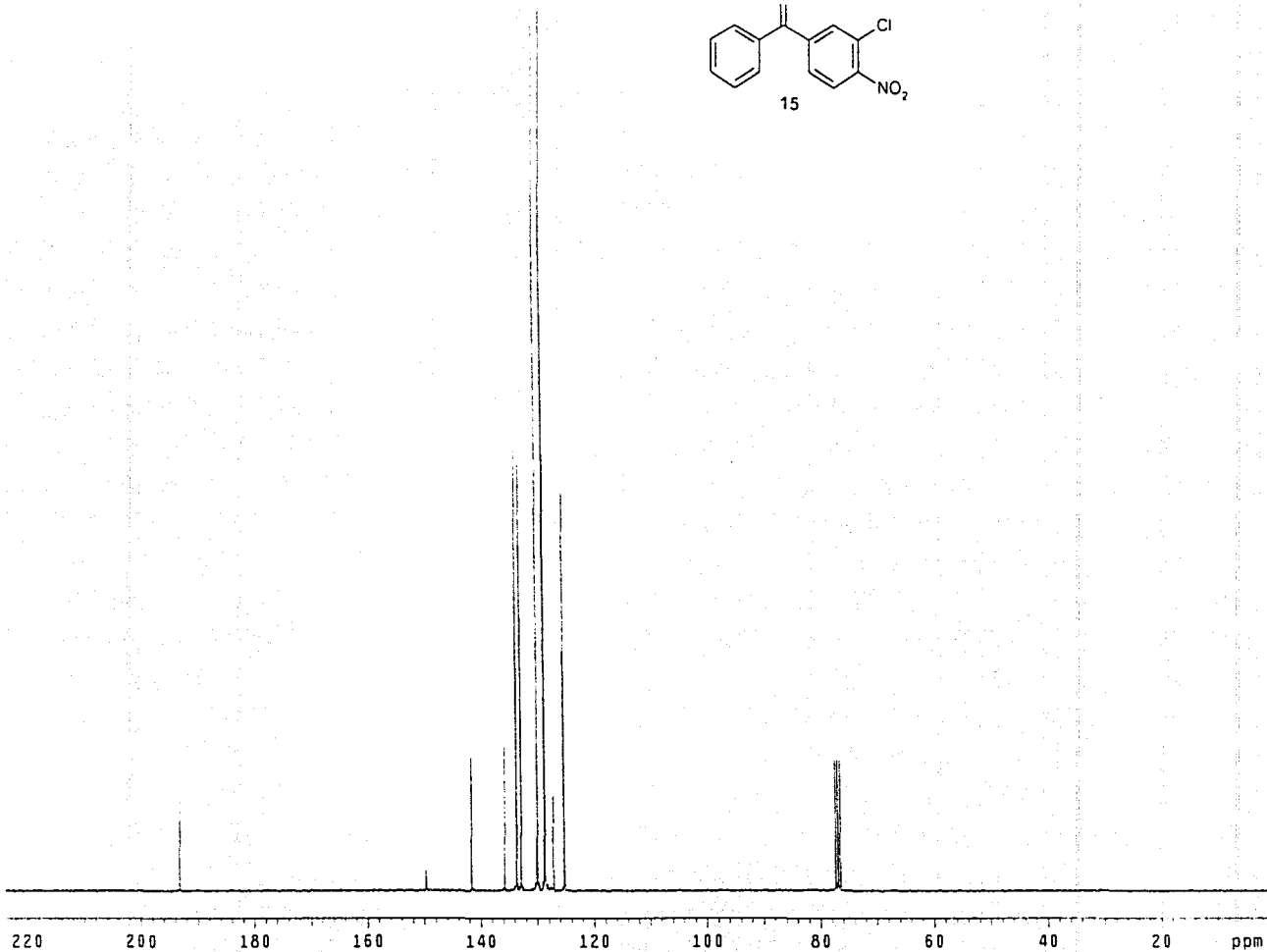
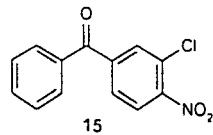
INSTITUTO VENEZOLANO
 DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 DIVISIÓN DE QUÍMICA ORGÁNICA



Espectro No. 21. 3-Cloro-4-nitrobenzofenona (15)

MA
 2014-01-08

2L



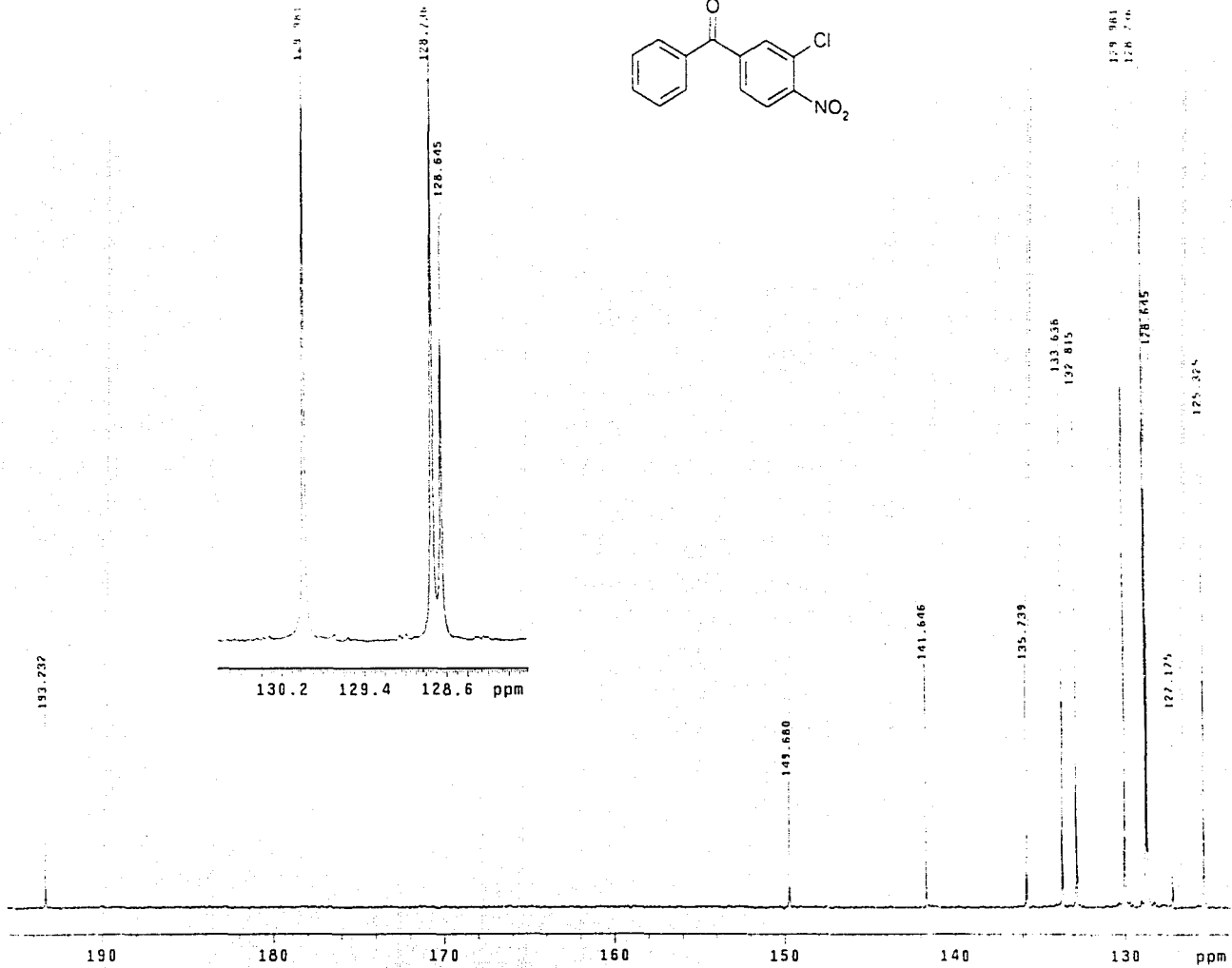
Espectro No. 22. 3-Cloro-4-nitrobenzofenona (15)

BAI
73

73

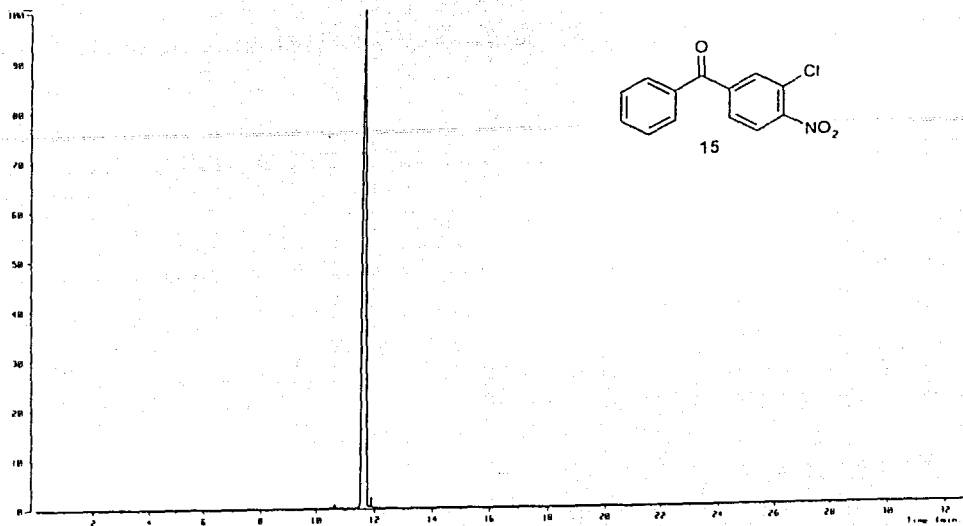
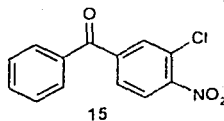
76

RECIBO DE
ANÁLISIS
LABORATORIO
N.º 1000000000



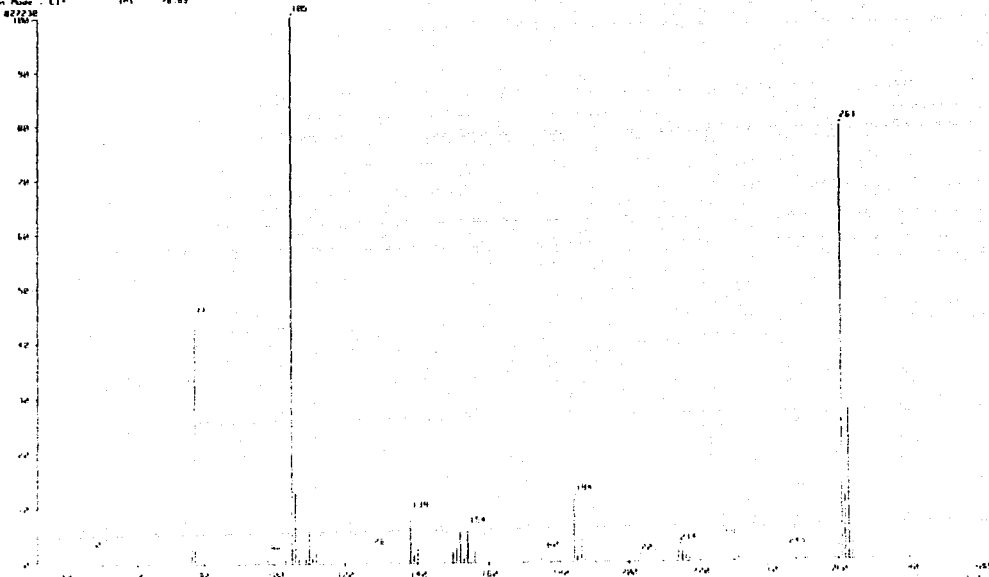
Espectro No. 22: 3-Cloro-4-nitrobenzofenona (15)

Espectro No. 23. 3-Cloro-4-nitrobenzofenona (15)

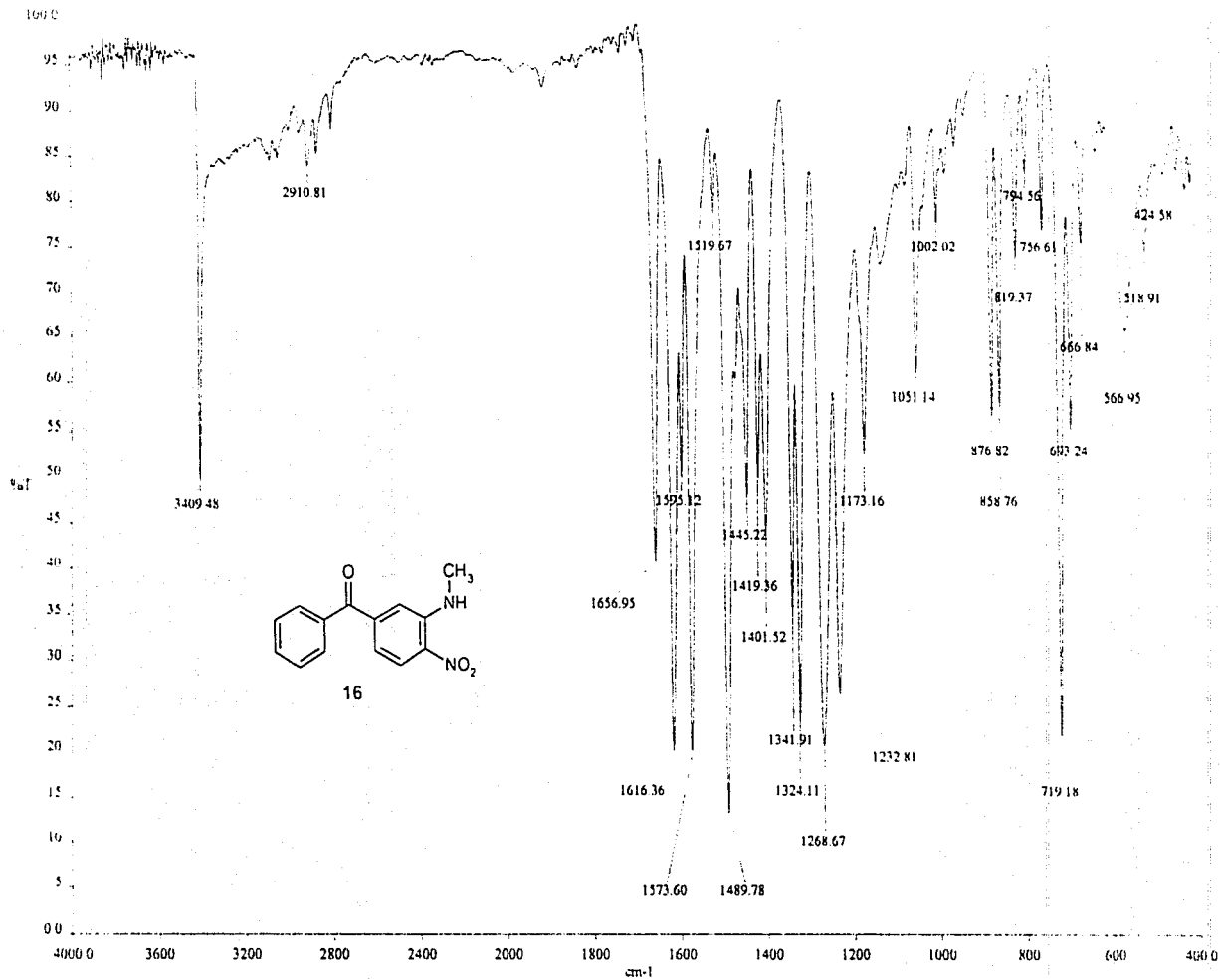


Mass Spectrum 1
01 : 11.71 min
Ion Mode : E1

Scan : 125, 4771-1453, 4987-1
In : 48.03
Temp : 20.1 deg.C



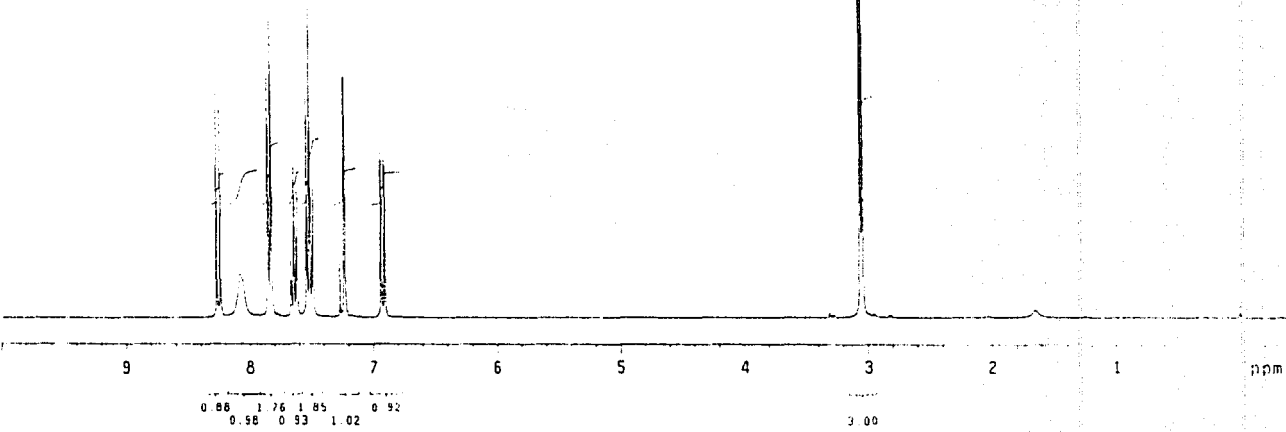
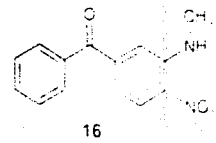
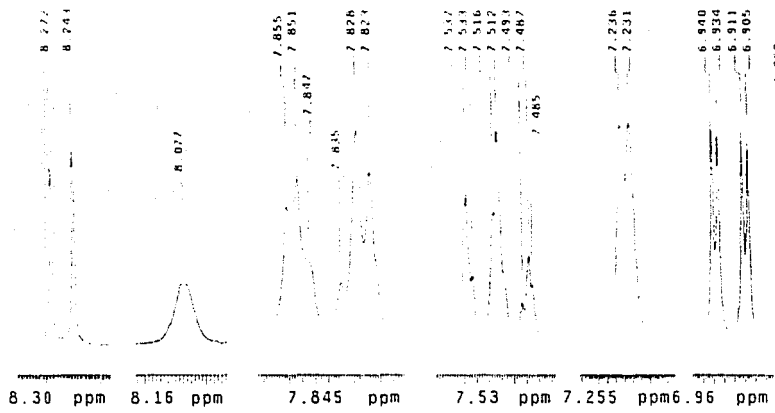
RECEIVED
FBI LABORATORY
FBI



Spectro No. 24. 3-Metilamino-4-nitrobenzofenona (16)

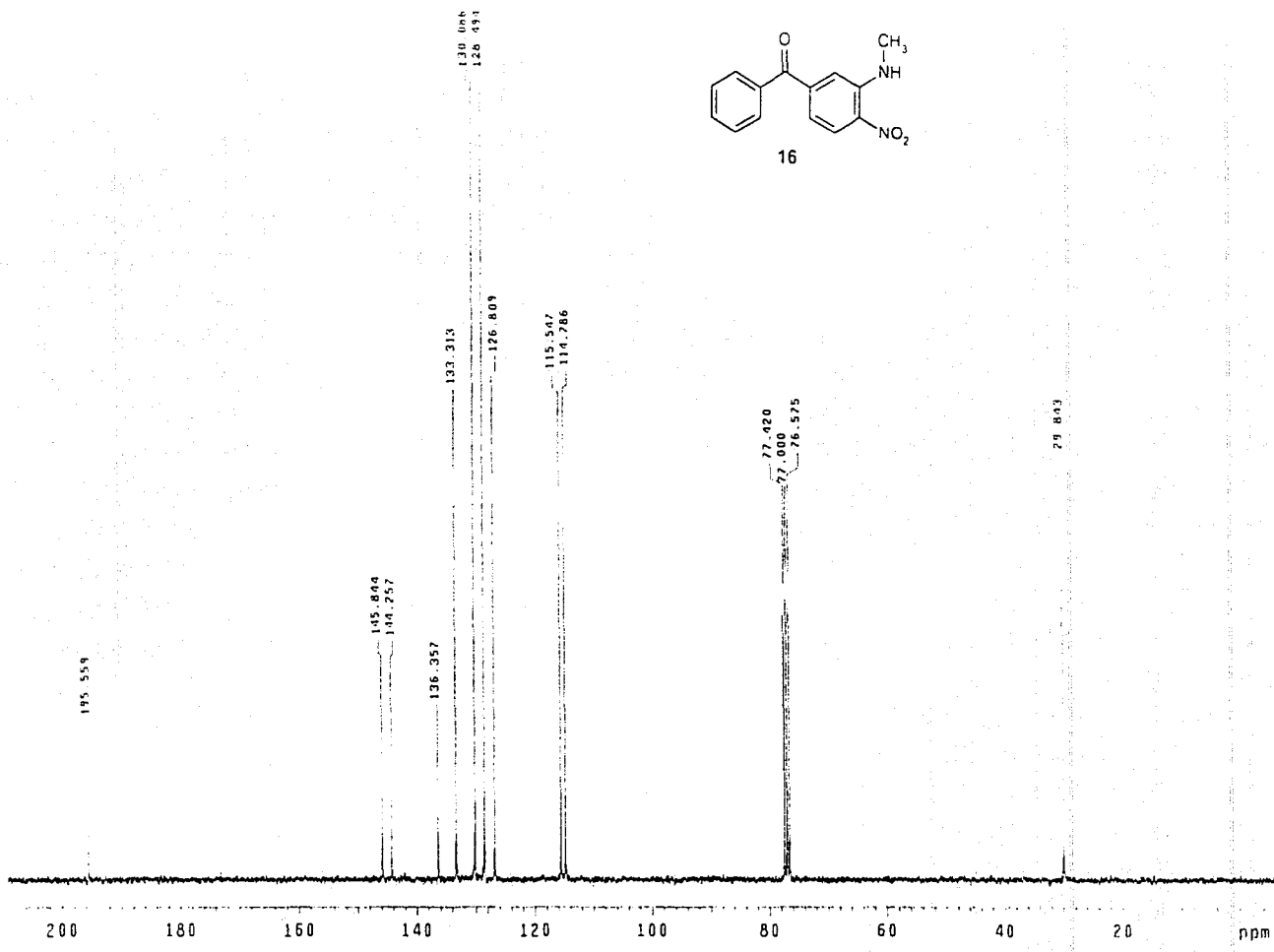
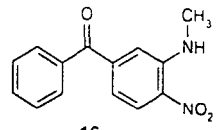
INSTITUTO DE QUÍMICA
 UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

76



Espectro No. 25. 3-Metilamino-4-nitrobenzofenona (16)

BALLY DE ...

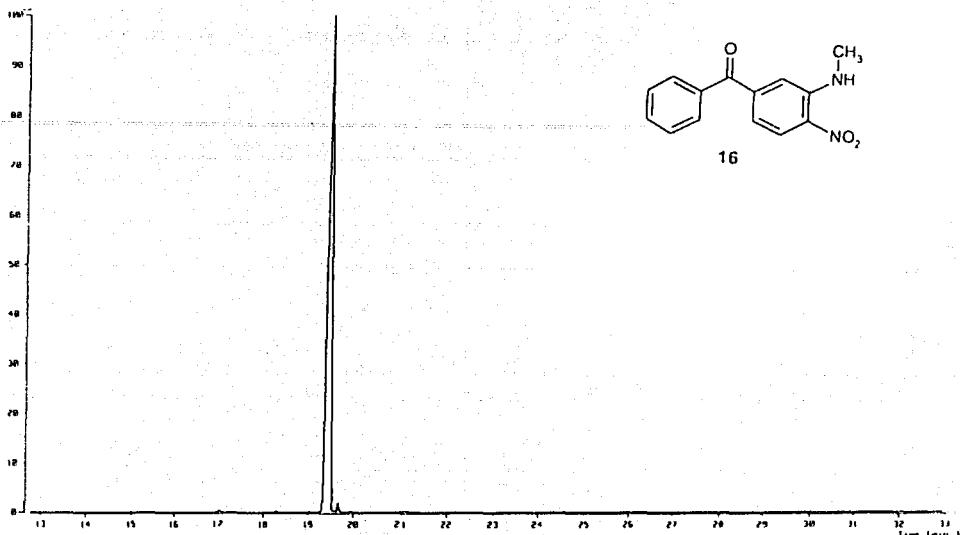
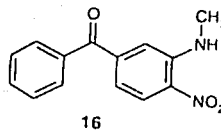


Espectro No. 26. 3-Metilamino-4-nitrobenzofenona (16)

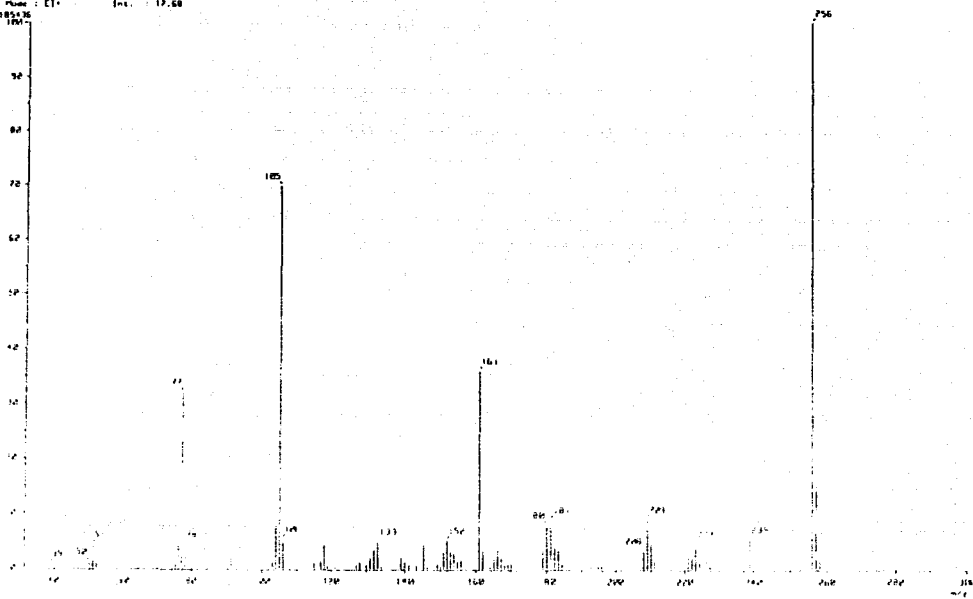
LABORATORIO DE QUÍMICA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

8L

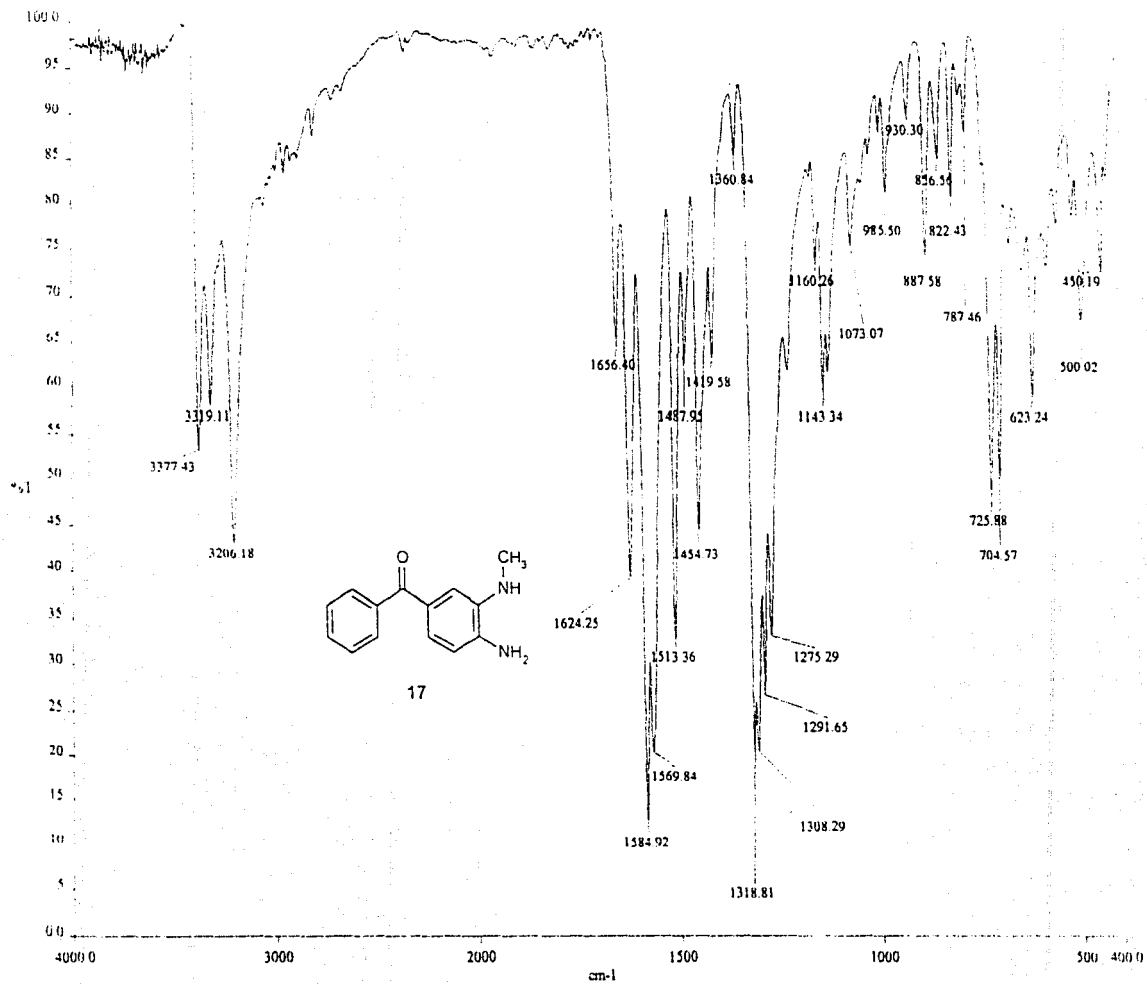
Espectro No. 27. 3-Metilamino-4-nitrobenzofenona (16)



1 Mass Spectrum 1
RT: 19.51 min
Scan: 780-1726, 7861
Ion Mode: [E+]
Int.: 17.58
Temp: 20.9 deg.C



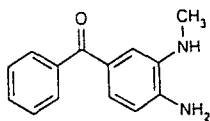
TRACON
FALLA DE CONTROL



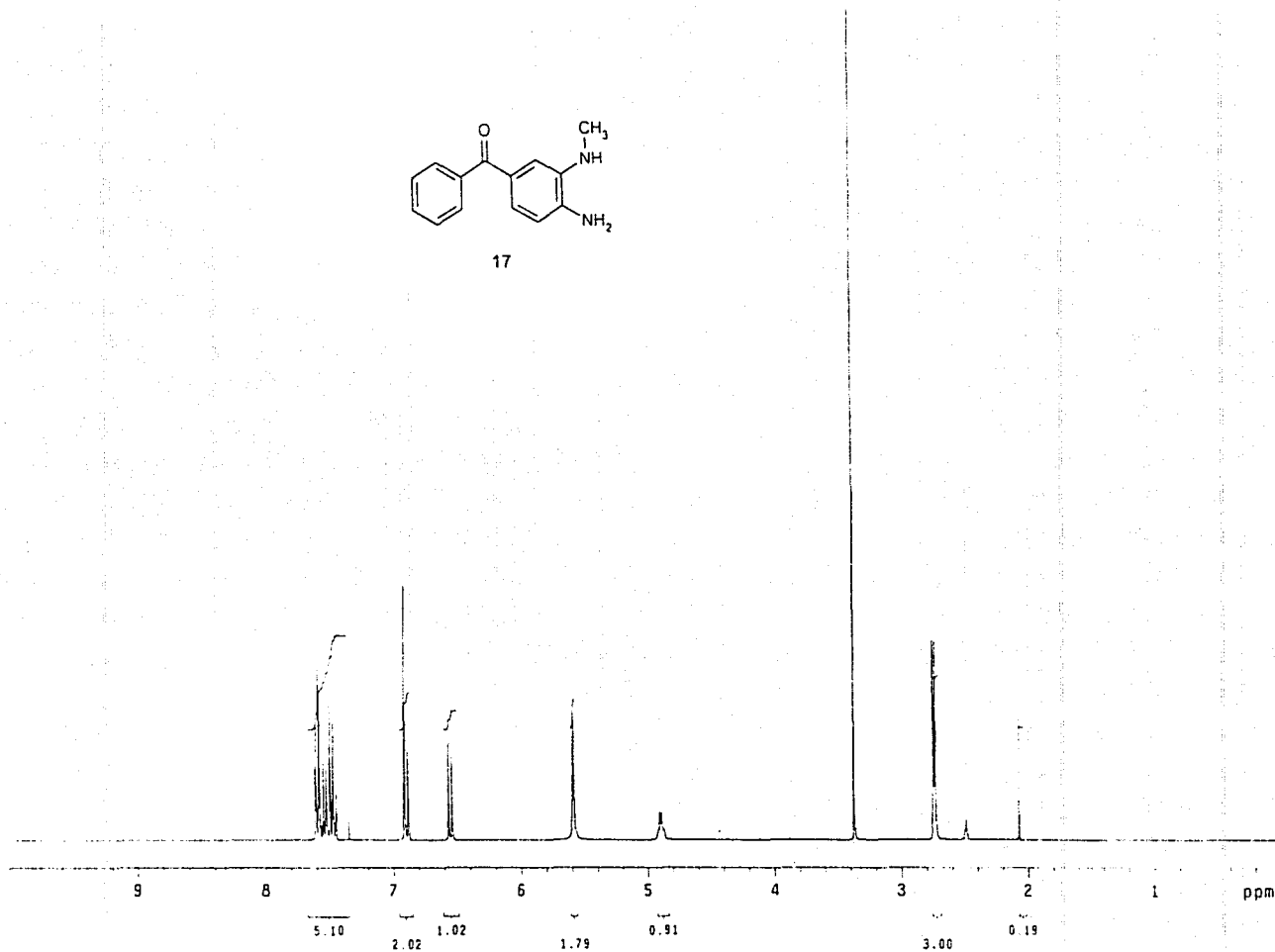
Espectro No. 28. 4-Amino-3-(metilamino)benzofenona (17)

INSTITUTO DE QUÍMICA
 FALTA DE COMPROVAÇÃO

80

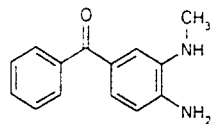


17

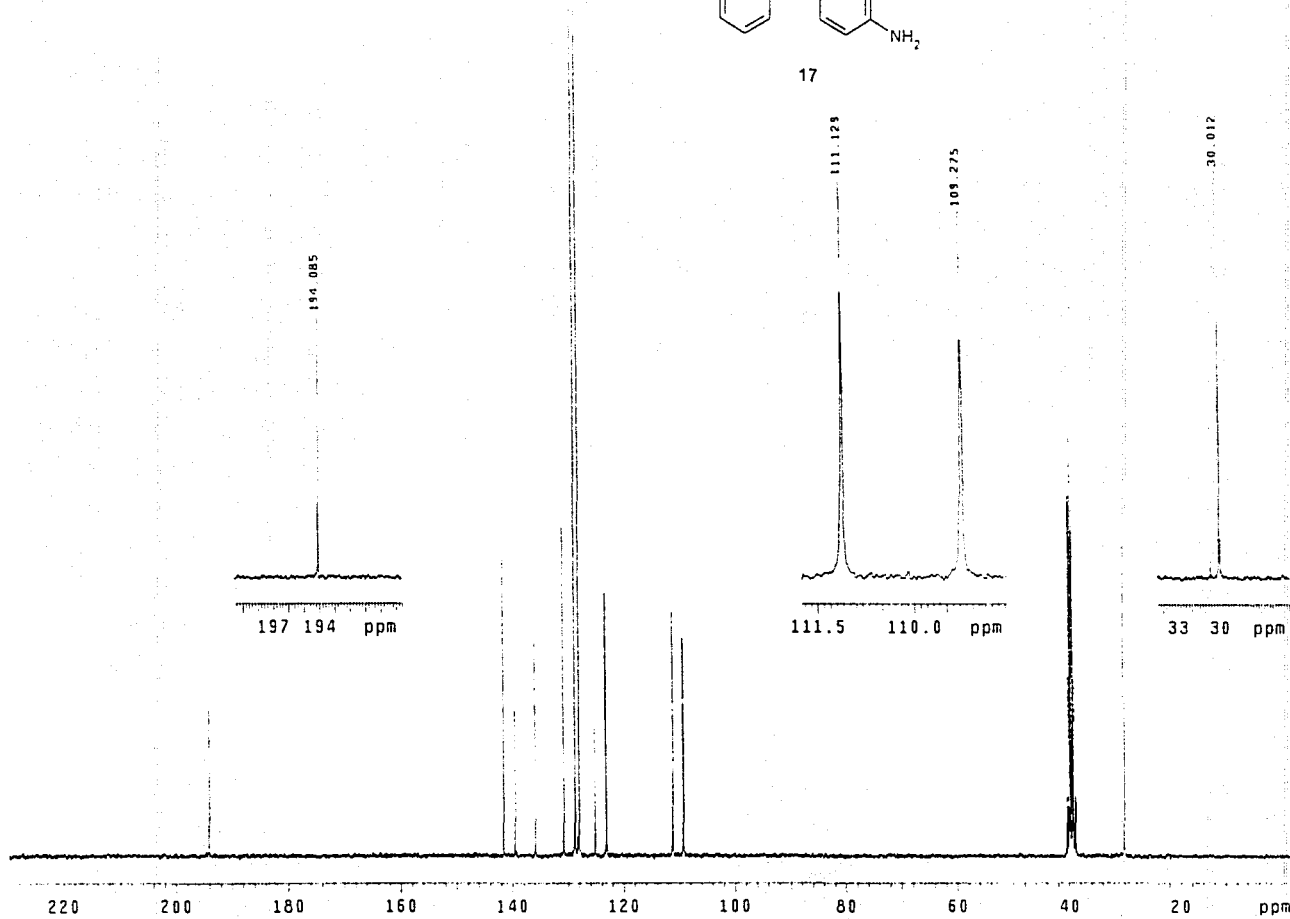


Espectro No. 29. 4-Amino-3-(metilamino)benzofenona (17)

FALTA DE CALIBRACION



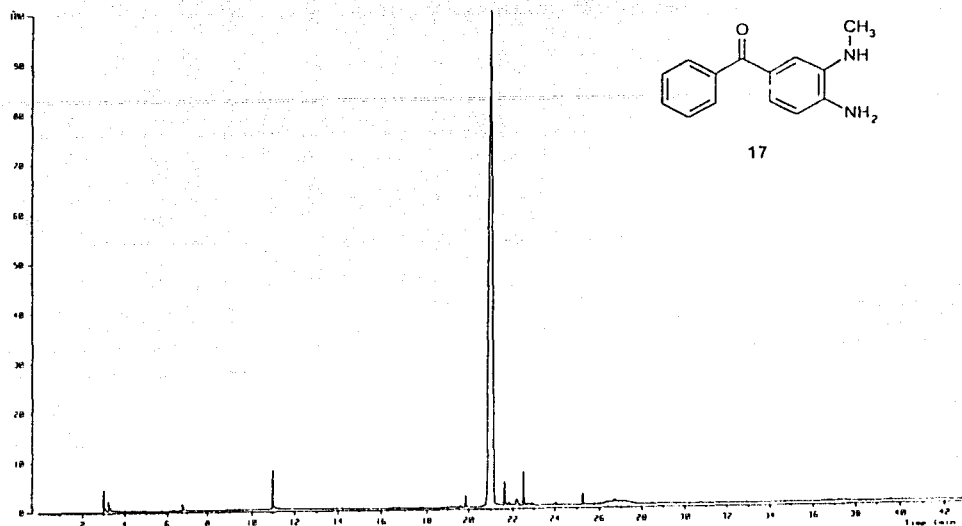
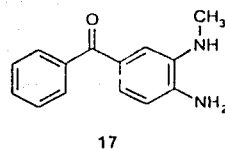
17



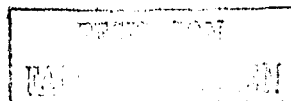
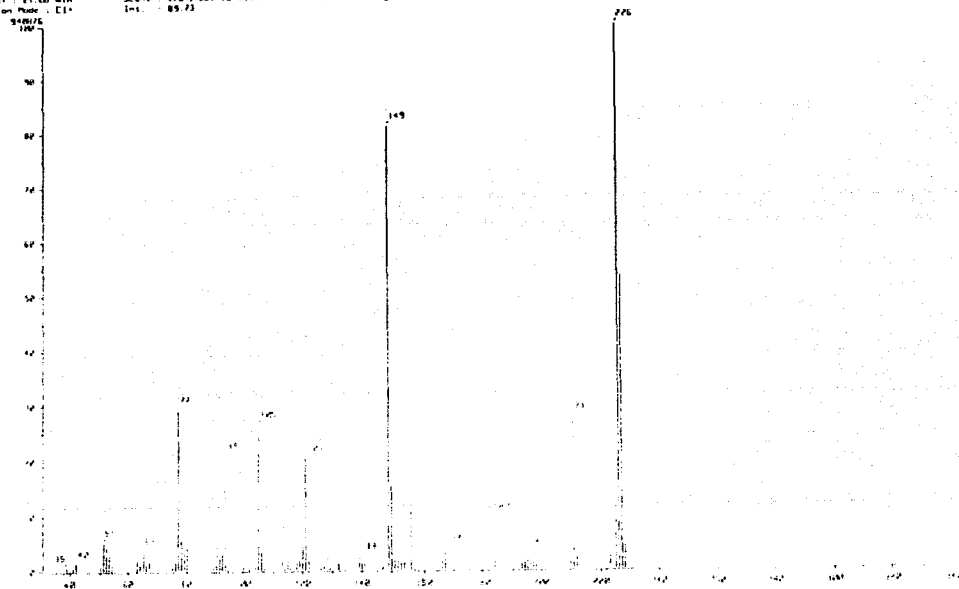
Espectro No. 30. 4-Amino-3-(metilamino)benzofenona (17)

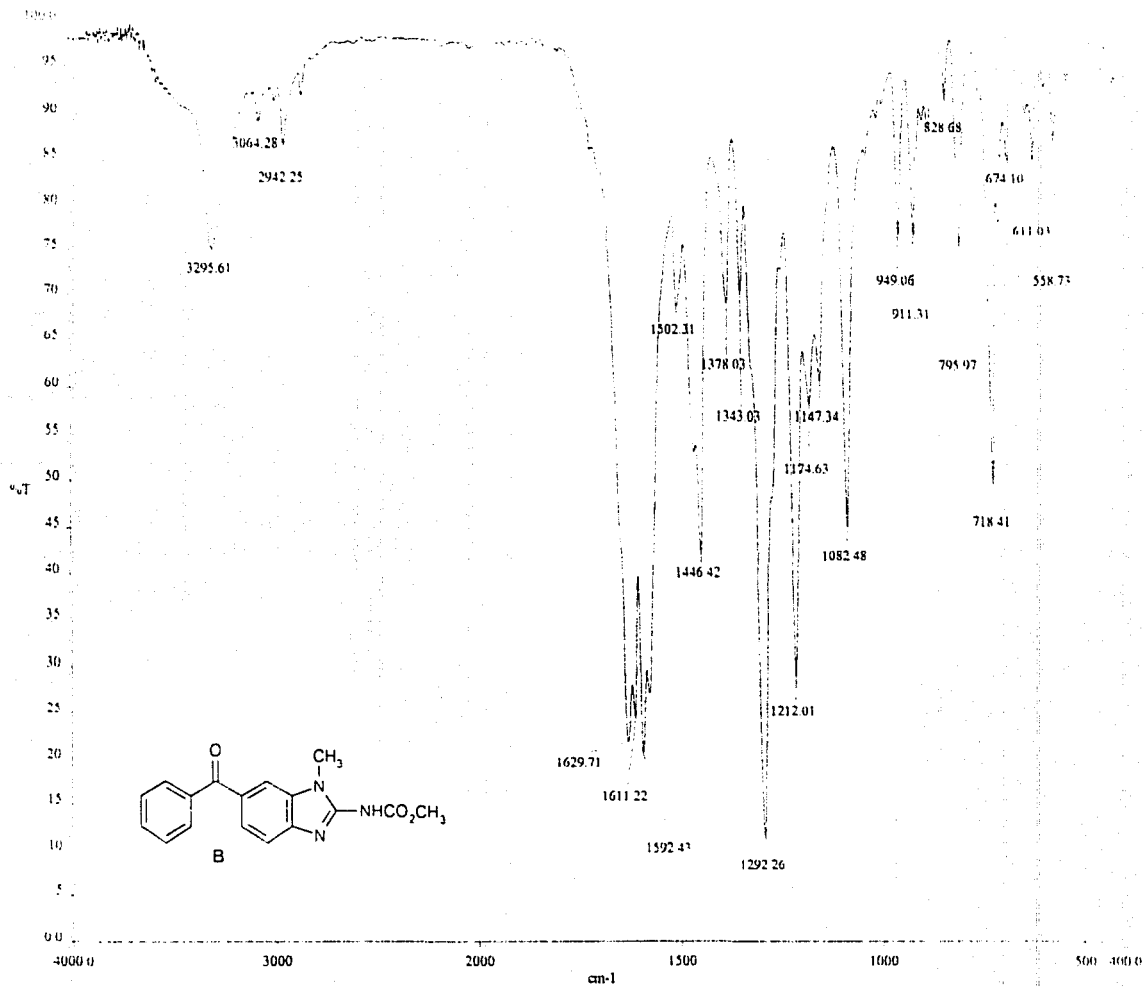
CS

Espectro No. 31. 4-Amino-3-(metilamino)benzofenona (17)



Mass Spectrum 1
M1 : 21.80 min
Ion Mode : ESI+
Scan : 1764.581-1843.8711
Int : 85.73
Temp : 22.7 deg. C

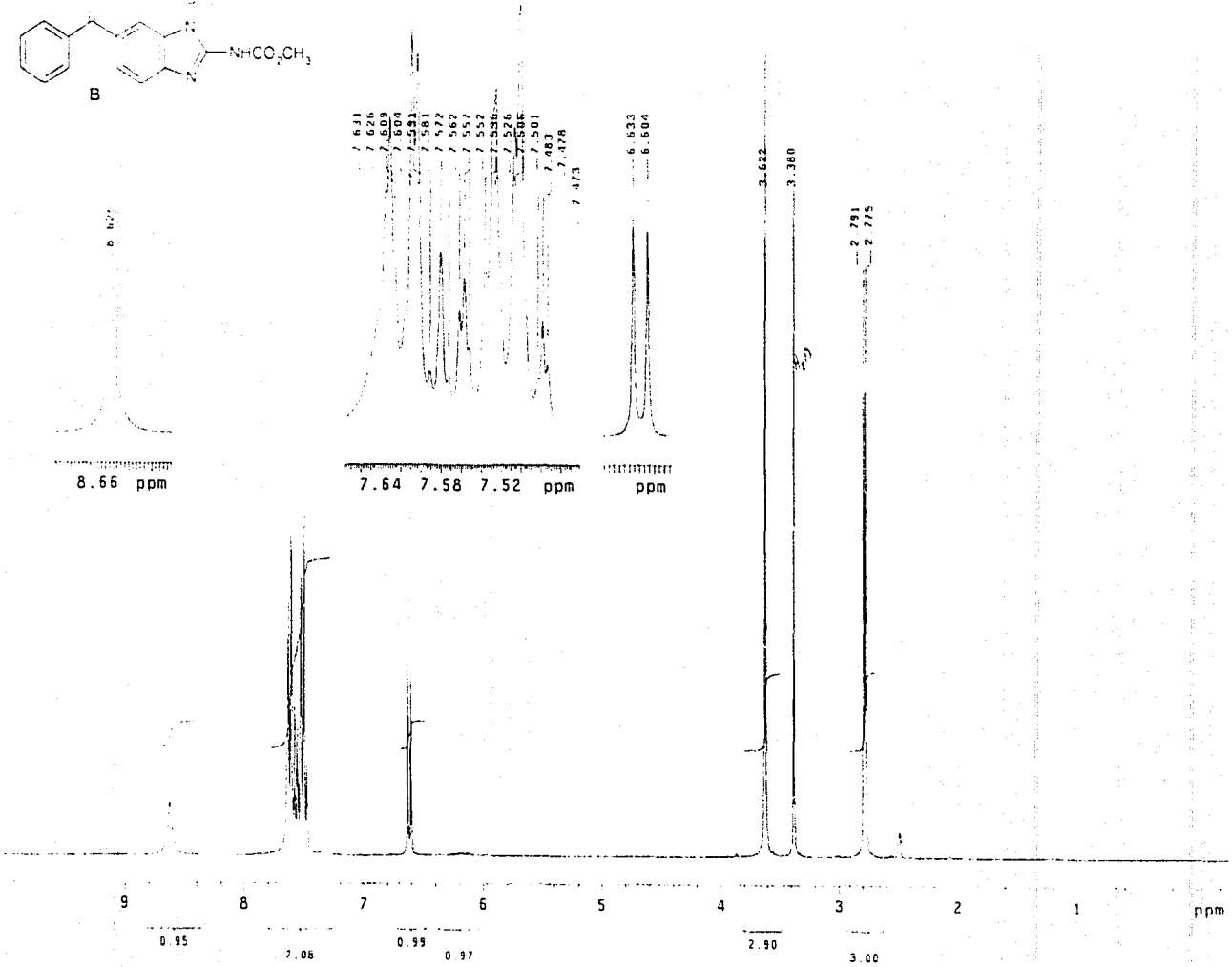
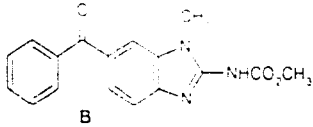




Espectro No. 32. *N*-(6-Benzoyl-1-metilbenzimidazol-2-il)carbamato de metilo (B)

RECEIVED
 LABORATORY
 1968

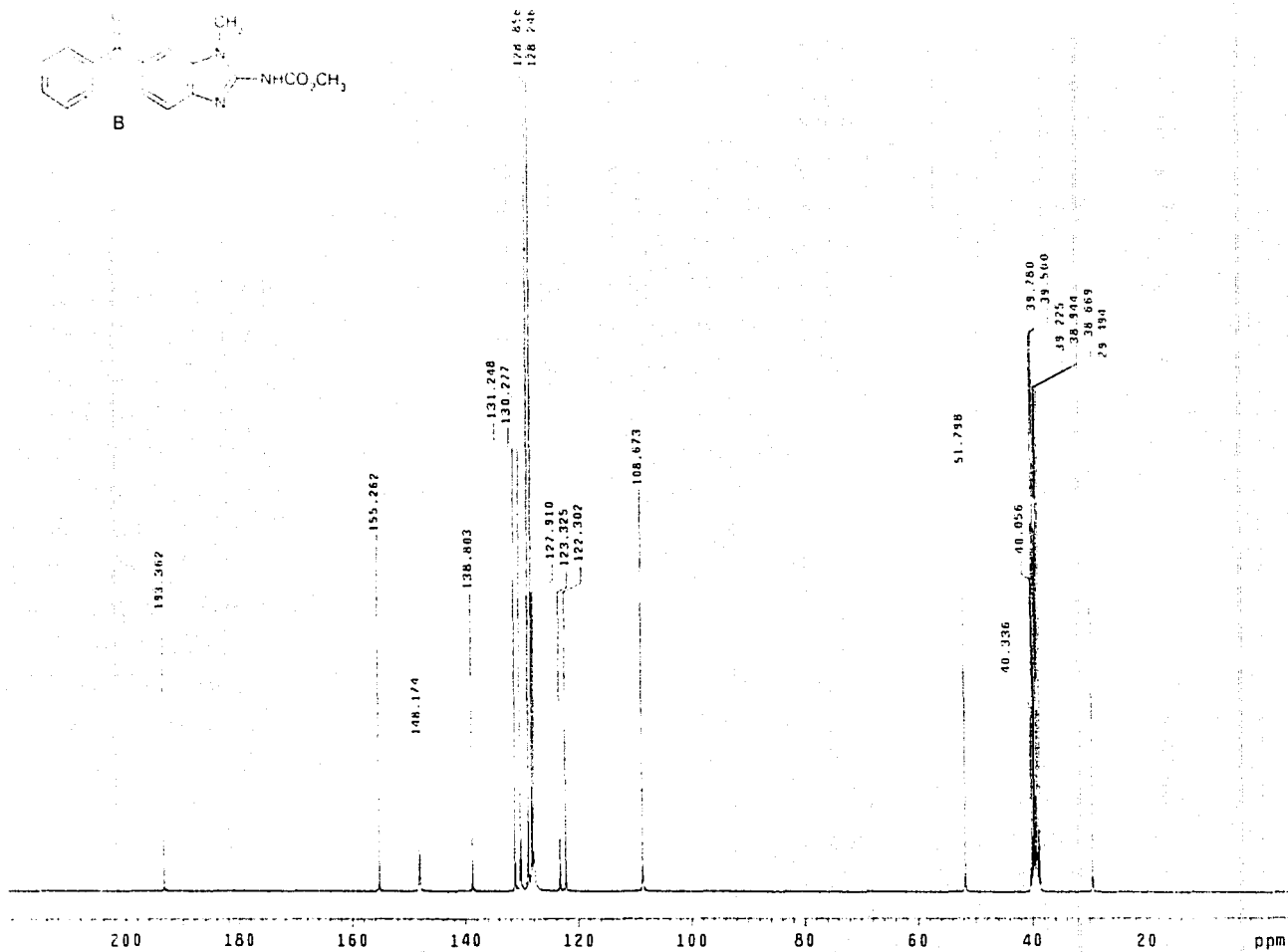
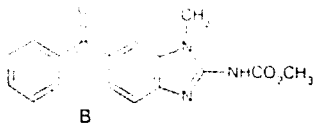
128



Espectro No. 33. *N*-(6-Benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (B)

100
100
100

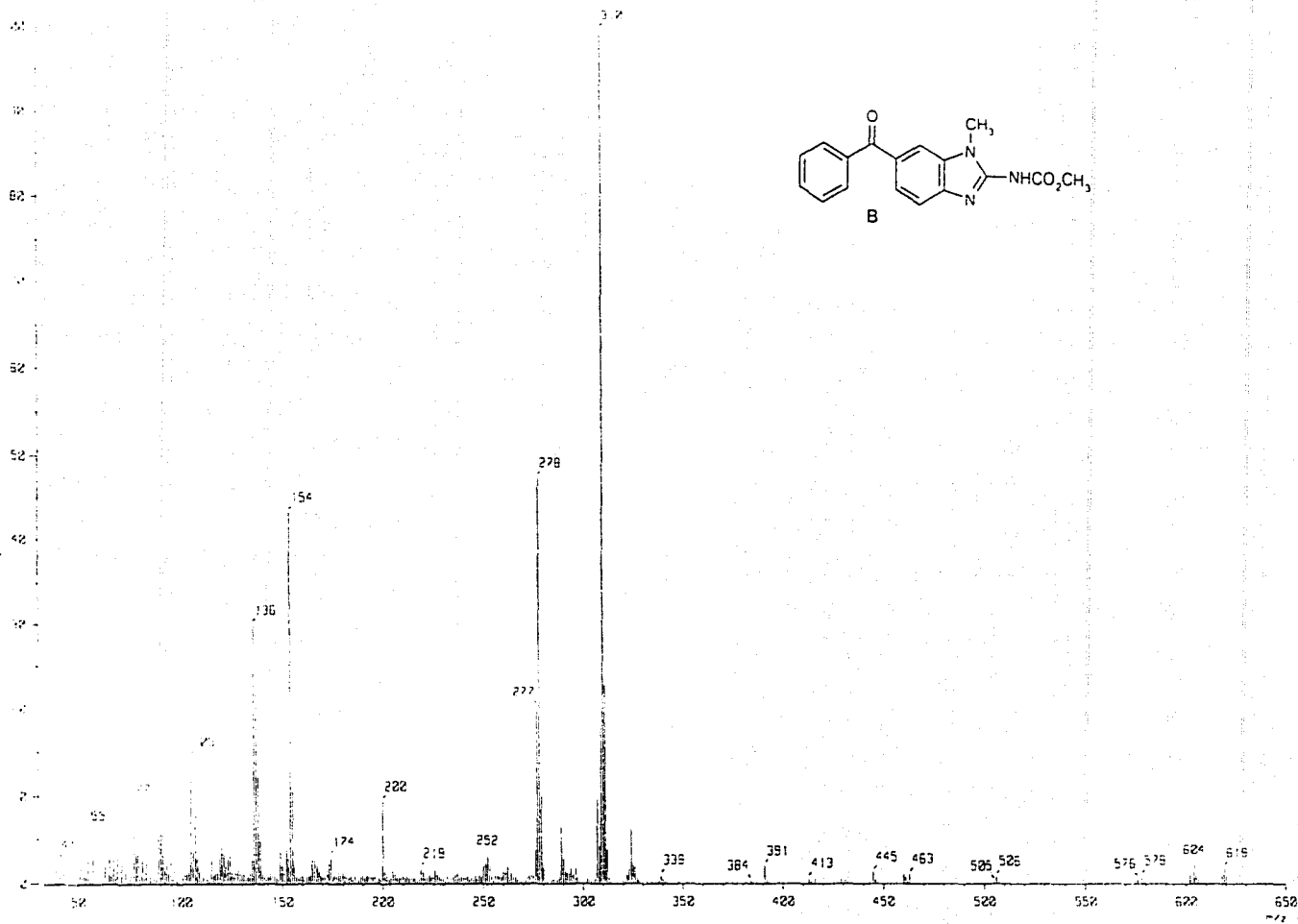
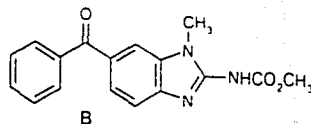
88



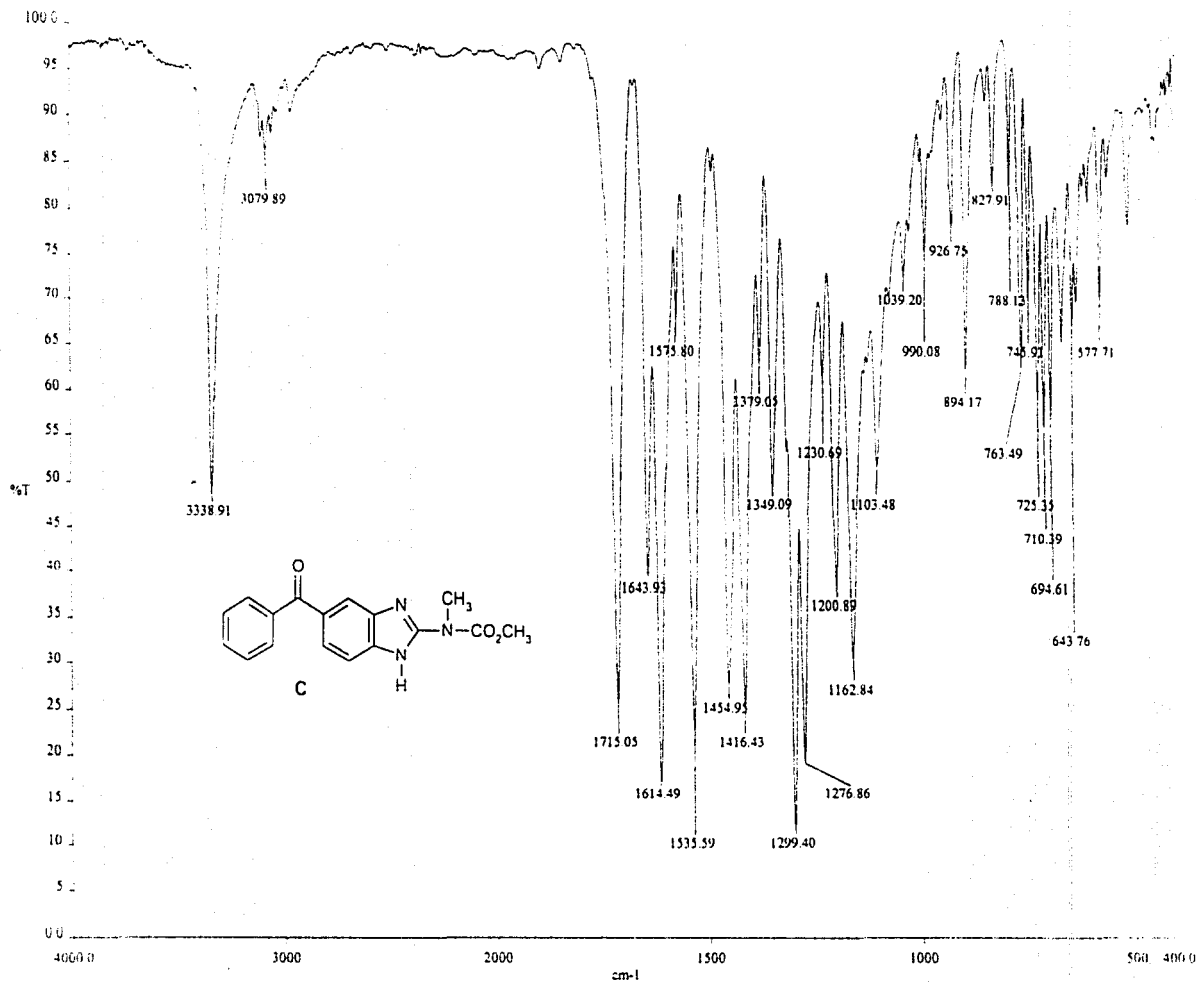
Espectro No. 34. *N*-(6-Benzoil-1-metilbenzimidazol-2-il)carbamato de metilo (B)

98

Espectro No. 35. N-(6-Benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)carbamato de metilo (B)

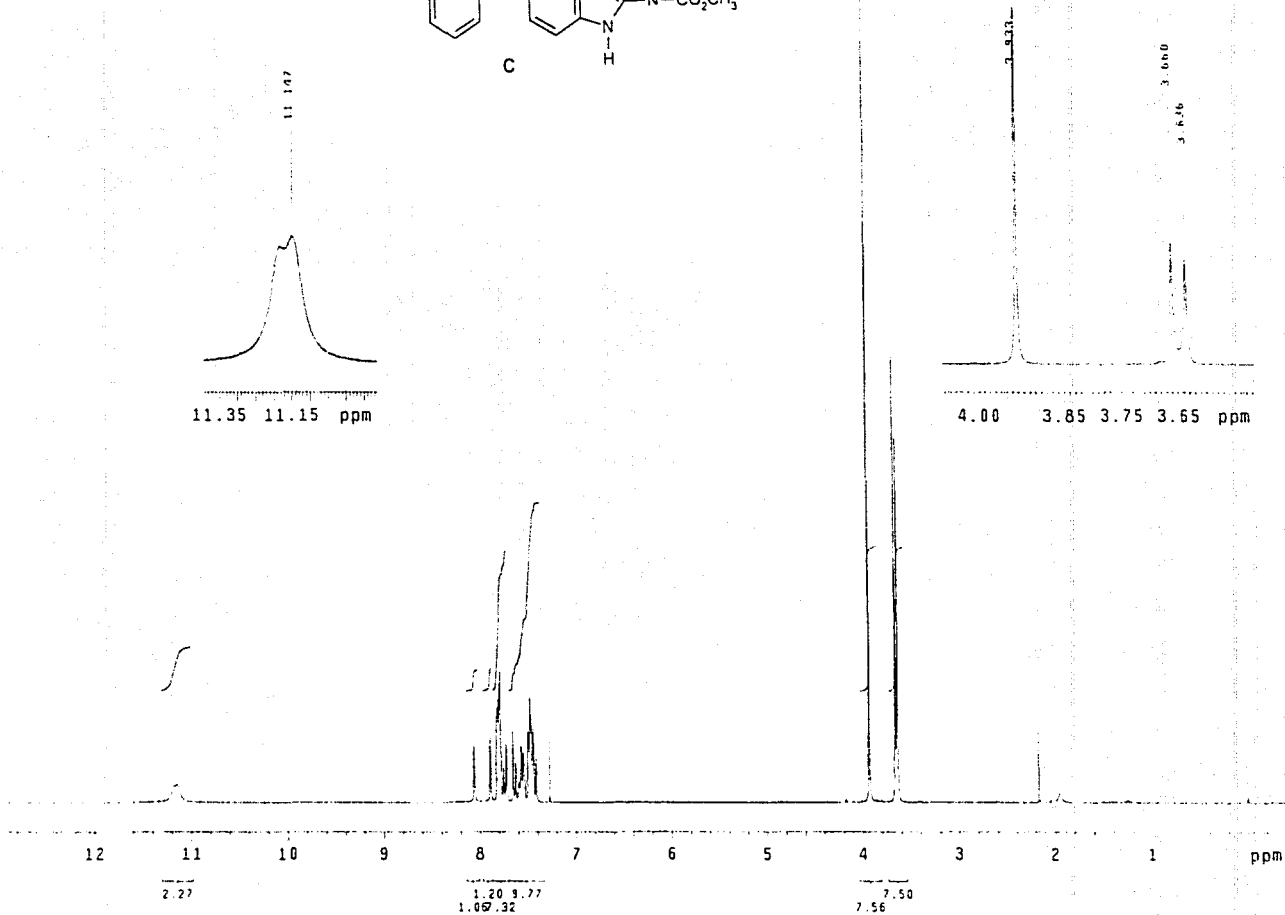
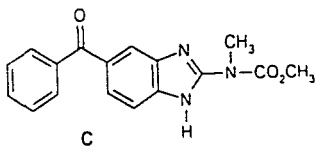


87



Espectro No. 36. N-[5(6)-Benzoil-1H-benzimidazol-2-yl]carbamato de metilo (C)

INSTITUTO VENEZOLANO
 DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 FALCÓN



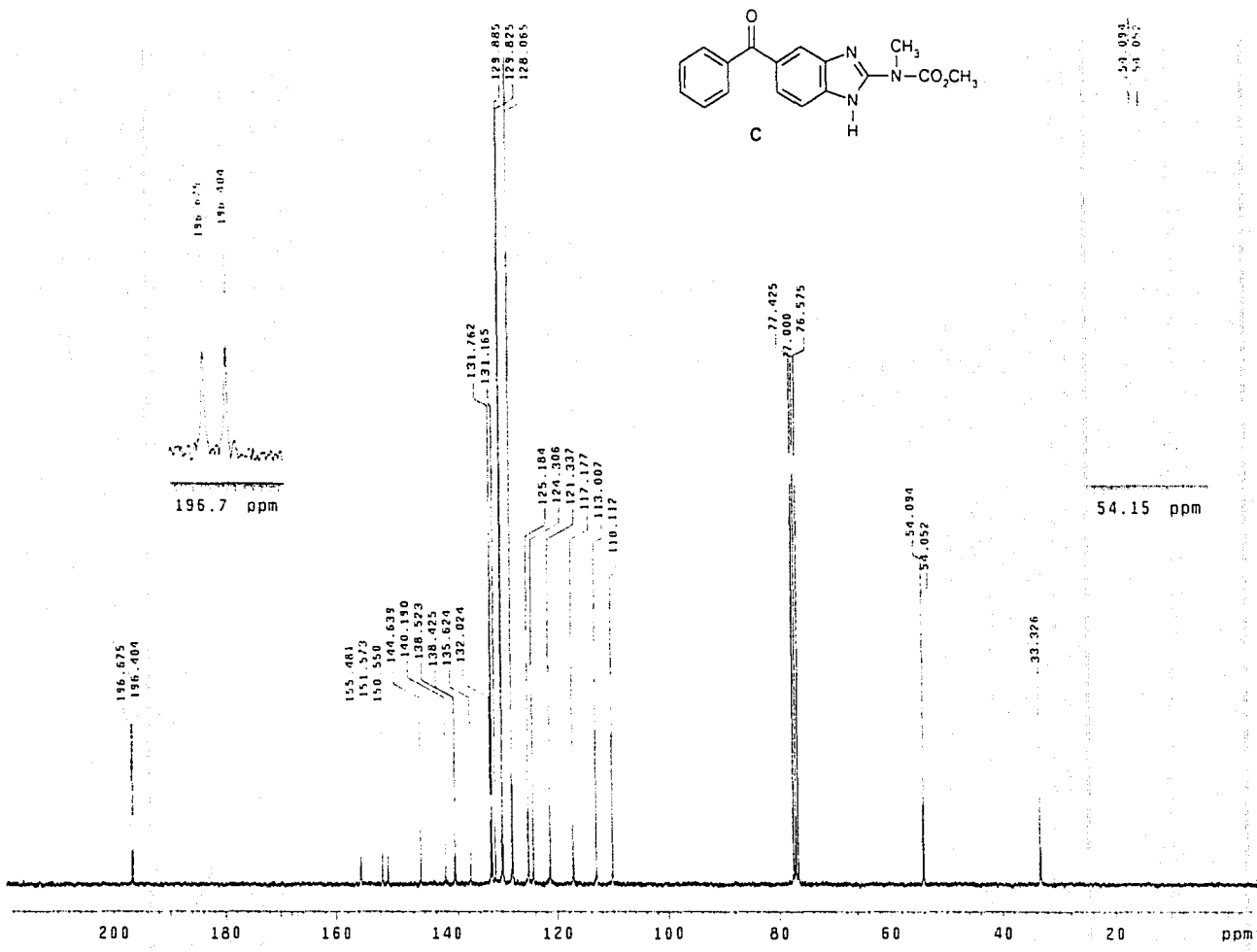
Espectro No. 37. *N*-[5(6)-Benzoil-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (C)

MA
LABORATORIO

bs

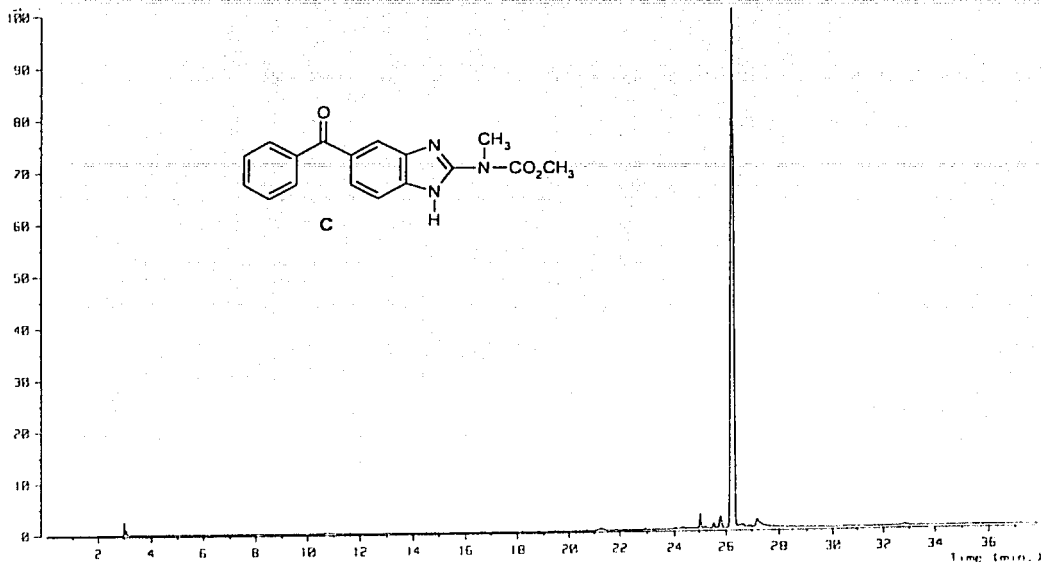
MS
77
MVA
000000

ob

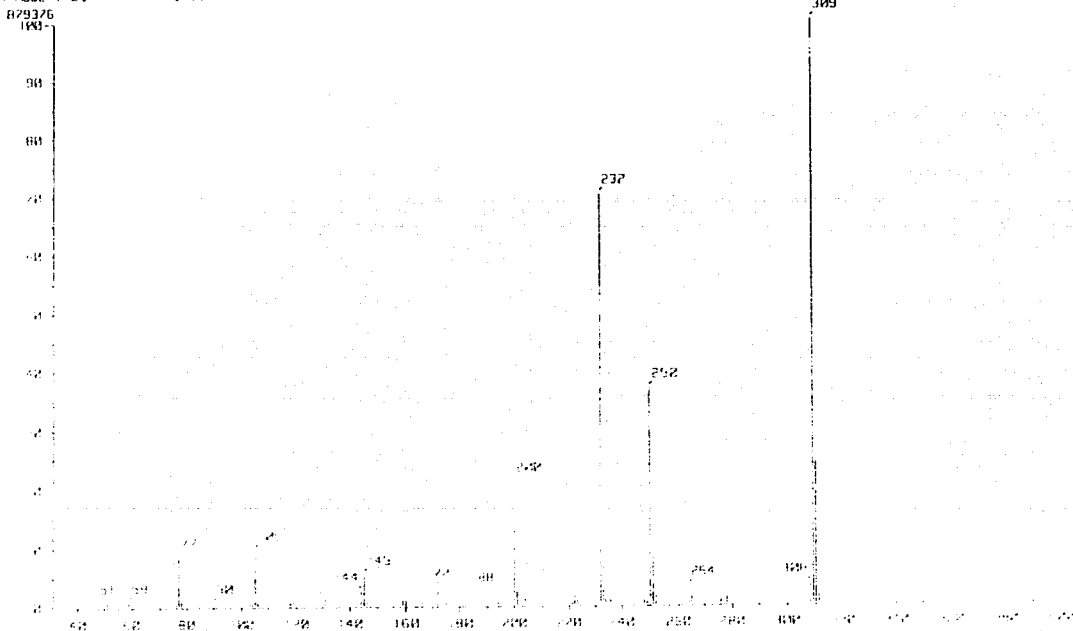


Espectro No. 38. N-[5(6)-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl]carbamato de metilo (C)

Espectro No. 39. N-[5(6)-Benzoil-1H-bencimidazol-2-ii]carbamato de metilo (C)



1. Mass Spectrum 1
21 : 26.29 min Scan : (954,956)-(975,993) Temp 28.9 deg. C
Ion Mode : L1+ Int. : 83.86



TESIS CON
FALSO NOMBRE