



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

Síntesis de profármacos potenciales de derivados bencimidazólicos
antiparasitarios con nicotinhidrazida.

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.I. JUAN ROLANDO VÁZQUEZ MIRANDA



TUTOR: Dr. Francisco Hernández Luis AÑO: 2010



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.

Dedicada a mi familia, esperando que este logro sirva como motivación a mis
sobrinos.

“La preparación académica siempre ha sido y será importante”

Expreso mi agradecimiento por el apoyo recibido:

Al CONACyT, por la beca otorgada para realización de los estudios de posgrado y al apoyo proporcionado dentro del **Proyecto 80093**.

A la Dirección General del Personal Académico UNAM por el apoyo recibido para la compra de reactivos y materias primas dentro del proyecto **PAPIIT-UNAM IN210809**.

A la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química de la UNAM y a su personal que realizó el registro de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (Rosa Isela del Villar Morales y Nuria Esturau Escofet); Espectrometría de Masas (Georgina Artemisa Duarte Lisci, Margarita Guzmán Villanueva); Espectrofotometría de absorción Infrarrojo (Marisela Patricia Gutiérrez Franco).

Al grupo de investigación del laboratorio 122 del departamento de Farmacia de la Facultad de Química de la UNAM, al Dr. Francisco Hernández Luis, la M.C. Alicia Hernández Campos y al Dr. Rafael Castillo.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Eugene Athanas Bratoeff
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Vocal	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
Vocal	Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez
Secretario	Dr. René Miranda Ruvalcaba

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 122 del departamento de farmacia de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la tutoría del Dr. Francisco Hernández Luis.

ÍNDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1. Los derivados del bencimidazol como agentes bioactivos	2
2.1.2. Estructura y propiedades del bencimidazol	4
2.1.2.1. Tautomeria	5
2.1.2.2. Estabilidad aromática	6
2.1.2.3. Puntos de fusión y solubilidad	6
2.1.2.4. Reactividad de los derivados del bencimidazol	8
2.1.2.5 Síntesis de los derivados del bencimidazol	10
2.2. Los profármacos en la química farmacéutica	12
2.3. La nicotinamida como molécula bioactiva	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
4. HIPÓTESIS	19
5. OBJETIVOS	19
6. METODOLOGÍA	20
6.1. Consideraciones para el diseño	20
6.2. Elección de la nicotinhidrazida	21
6.3. Síntesis de compuestos	24
6.3.1. Síntesis de G 2 , GNV 7 y RCB 20	25
6.3.2. Síntesis de los compuestos 13-16	25
6.3.3. Síntesis de los compuestos 17-20	26
6.3.4. Síntesis de los compuestos 1-4	27
6.3.5. Síntesis de los compuestos 5-8 y 21	27
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
7.1. Datos de los compuestos sintetizados	29
7.2. Compuestos sintetizados	29
7.3. Rutas sintéticas	31

7.4. Síntesis y caracterización de los compuestos 13-16	32
7.5. Síntesis y caracterización de los compuestos 17-20	39
7.6. Síntesis y caracterización de los compuestos 1-4	40
7.7. Síntesis y caracterización de los compuestos 5-8 y 21	47
7.8. Estereoquímica de los rotameros de los compuestos 1-8 y 21	54
8. CONCLUSIONES	59
BIBLIOGRAFIA	60
APENDICE I Desarrollo experimental	63
APENDICE II Esquemas de rutas sintética de G 2, RCB 20 y GNV 7	75
APENDICE III Espectros	76

RESUMEN

Las enfermedades parasitarias son uno de los principales problemas de salud en países emergentes, por lo que se vuelve una necesidad el desarrollo de moléculas nuevas con actividad antiparasitaria.

Considerando que las terapias actuales no son completamente satisfactorias, y que los reportes de instituciones de salud sobre el posible desarrollo de parásitos resistentes a los fármacos que se usan actualmente, justifica y hace necesario el desarrollo de nuevos proyectos para producir fármacos nuevos más efectivos y con mejores propiedades para el desarrollo de formulas farmacéuticas.

En este proyecto de investigación se sintetizaron tres series de profármacos potenciales de bencimidazoles antiparasitarios, dos de los cuales incluyen a la nicotinhidrazida como medio para mejorar las características de solubilidad acuosa de los bencimidazoles originales. Las estructuras de los compuestos sintetizados en este trabajo aparecen en la Figura 7.1 del capítulo 7.

Los bencimidazoles **G2**, **RCB 20** y **GNV 14** fueron sintetizados originalmente en nuestro grupo de investigación y mostraron excelente actividad antiparasitaria, razón por la cual fueron seleccionados para continuar con su desarrollo. El inconveniente que presentaron estos compuestos fue su baja solubilidad, característica que dificultaba su desarrollo. Este trabajo también incluyó al tiabendazol, con el fin de obtener sus respectivos profármacos y generar una ruta sintética aplicable a diferentes derivados del bencimidazol.

La serie 1 (**1-4**) incluye compuestos obtenidos de la unión del bencimidazol con nicotinhidrazida, a través de una cadena de un metileno y un grupo funcional hidrazona. Los compuestos mostraron alta polaridad y resultaron fáciles de solvatar en agua, características útiles para pruebas de actividad biológica.

La serie 2 (**5-8**) obtenida por la metilación del anillo de piridina en los compuestos de la serie anterior, produjo sales altamente solubles en agua, aunque con el inconveniente de que presentan baja estabilidad química.

Finalmente la serie 3 (**13-16**) se sintetizaron como intermediarios en la síntesis de los compuestos **1-8**; sin embargo debido a que mostraron alta estabilidad química se decidió presentarlos para su posterior evaluación biológica.

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud, informó que las enfermedades parasitarias más relevantes en países en vías de desarrollo son: la enfermedad de Chagas, el paludismo, la leishmaniasis, la oncocercosis y la tuberculosis; las primeras tres son causadas por protozoarios, la cuarta por helmintos y la quinta por una bacteria.

En el caso de enfermedades causadas por protozoarios, las opciones de tratamiento son limitadas, los fármacos actualmente utilizados no presentan una buena eficacia terapéutica, presentan problemas de resistencia por parte de los patógenos; estos fueron introducidos a la clínica desde hace más de veinte años. Factores que hacen de estas enfermedades un grave problema de salud pública en el ámbito mundial.

Considerando que las terapias actuales no son completamente satisfactorias y los reportes de instituciones de salud sobre el posible desarrollo de parásitos resistentes a los fármacos actuales, justifican y hacen necesario el desarrollo de nuevos proyectos para producir fármacos nuevos más efectivos y con mejores propiedades para el desarrollo de formas farmacéuticas.

En este contexto, nuestro grupo de investigación encontró tres derivados bencimidazólicos con buena actividad antiparasitaria (**G 2**, **GNV 14** y **RCB 20**), sin embargo presentaron problemas de insolubilidad acuosa. Con el propósito de resolver este inconveniente, el objetivo del presente trabajo fue diseñar y sintetizar profármacos potenciales de los derivados bencimidazólicos mencionados. En el diseño de los profármacos se consideró el uso de la nicotinhidrazida como la porción estructural para conferir mayor polaridad a la molécula bencimidazólica. Los resultados obtenidos muestran que los profármacos obtenidos presentan mejores características de solubilidad que los derivados bencimidazólicos que les dieron origen.

su actividad a que actúan como inhibidores de la polimerización de tubulina en los parásitos, mecanismo de acción donde el grupo carbamato de metilo influye de forma sustantiva. Los dos fármacos resultaron ser exitosos para el tratamiento de infecciones gastrointestinales pero no fueron eficaces en infecciones extraintestinales debido a su insolubilidad acuosa.^{4,5}

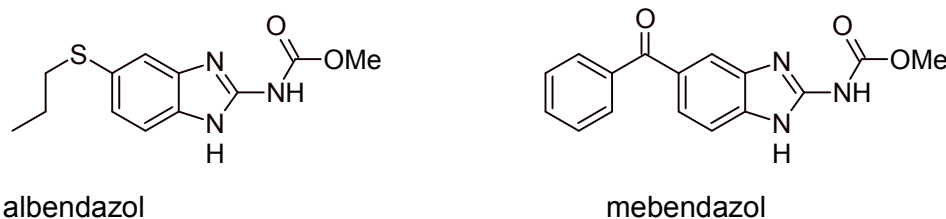


Figura 2.2. Derivados bencimidazólicos con actividad antiparasitaria

Con la intención de contar con nuevos compuestos antiparasitarios, nuestro grupo de investigación encontró recientemente tres derivados bencimidazólicos con actividad *in vitro* del orden micromolar sobre los protozoarios *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Leishmania mexicana* y los helmintos *Trichinella spiralis*, *Taenia crassiceps* e *Hymenolepis nana*. Es importante indicar, que estos compuestos no presentan el grupo carbamato de metilo en posición 2, como el albendazol y mebendazol, lo que lleva a considerar que actúan por un mecanismo de acción diferente a estos; esta situación, resulta importante en el perfil antiparasitario de estas sustancias.⁴ La estructura de los derivados mencionados se presenta a continuación. (Figura 2.3)

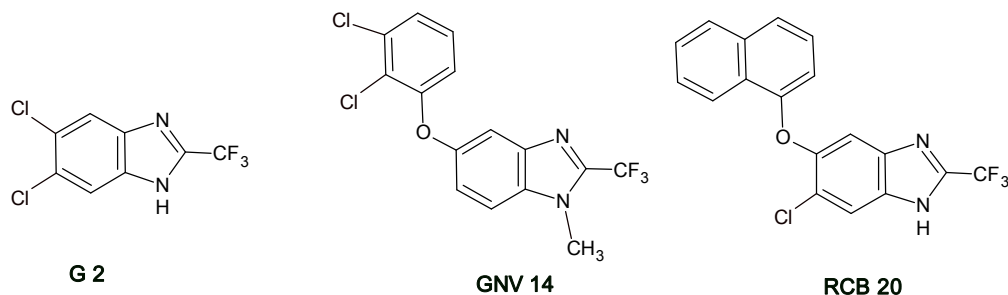


Figura 2.3. Derivados bencimidazólicos trifluorometilados con actividad antiparasitaria

A diferencia del tiabendazol, estos compuestos no presentan inestabilidad metabólica; sin embargo, en los estudios de evaluación biológica manifestaron ser insolubles en los

medios acuosos, aunque menos que el albendazol y el mebendazol. En consecuencia, es necesario tratar de resolver este inconveniente para continuar con los estudios de evaluación *in vivo* en nuestros programas de investigación.

2.1.2. Estructura y propiedades del bencimidazol

El bencimidazol proviene de la fusión de un anillo de benceno con un imidazol a través de los carbonos 4 y 5 de este último⁷ (Figura 2.4.).

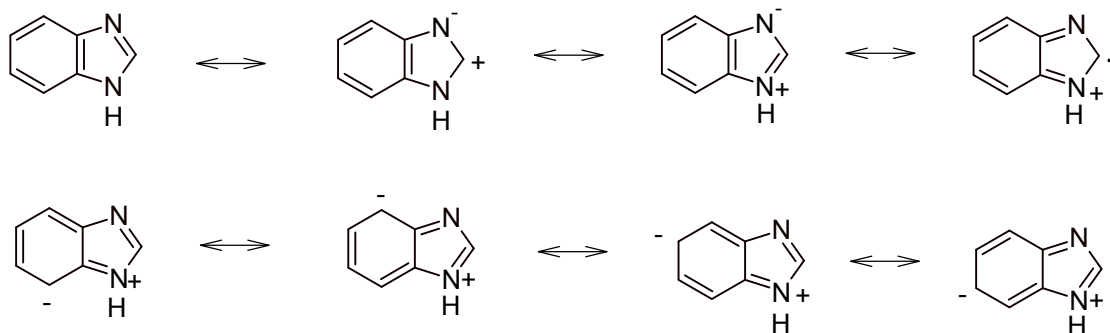


Figura 2.4. Numeración sistemática en imidazol y bencimidazol.

El bencimidazol y sus derivados son anfotéricos porque poseen características tanto ácidas como básicas. El nitrógeno 1 es débilmente básico ($pK_a > 8$) y el de la posición 3 es relativamente ácido ($pK_a < 5$), por esta razón los bencimidazoles pueden formar sales a valores de pH menores a 5 o mayores de 8.⁸

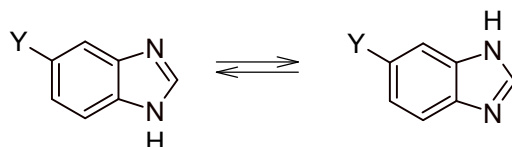
En el Esquema 2.1., se muestran las estructuras de resonancia donde se puede observar la naturaleza anfotérica de estos compuestos. También, resalta que los sitios sujetos a ataques electrofilicos son los átomos de nitrógeno de la posición 1 y 3; el sitio susceptible a ataque nucleofilicos es el carbono en posición 2.⁷

Esquema 2.1. Estructuras de resonancia de bencimidazol



2.1.2.1. Tautomería

El bencimidazol y sus derivados no sustituidos en posición 1 presentan un rápido intercambio prototrópico que conduce a la formación de una mezcla en equilibrio de tautómeros.⁷ Este fenómeno toma mayor importancia en derivados asimétricos, ya que ambos tautómeros pueden tener diferentes propiedades biológicas.



La tautomería es un equilibrio, que ocurre con rapidez, detectable cuando el cambio ocurre en el tiempo de medición de la técnica que se emplee. Algunas veces los tautómeros son observables por resonancia magnética nuclear (RMN) a bajas temperaturas (-70 °C).

Otra característica estructural de algunos derivados bencimidazólicos es su capacidad de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares (Figura 2.5.). Este fenómeno se detecta en espectrofotometría de absorción infrarroja donde se observa una banda ancha en 2200-3600 cm^{-1} .

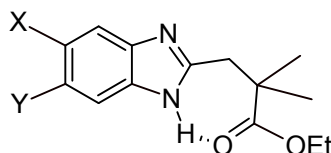


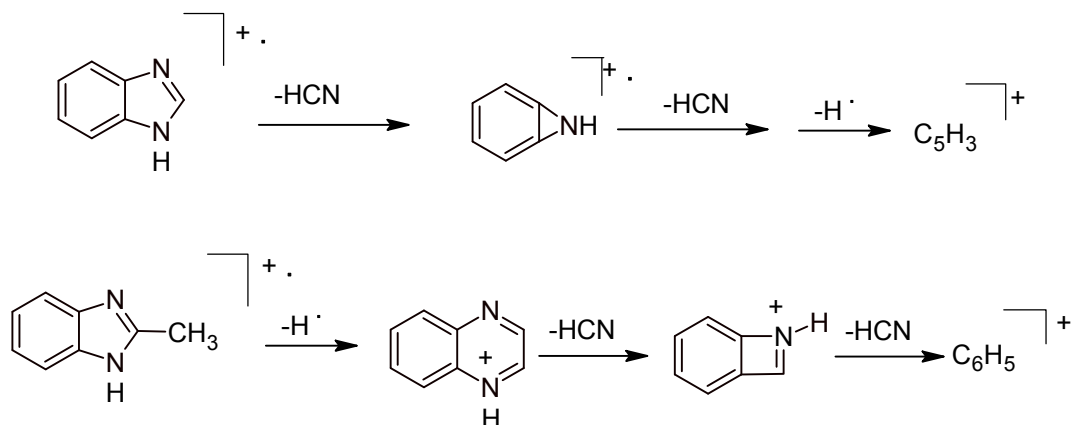
Figura 2.5. Puente de hidrógeno intramolecular en bencimidazol.

2.1.2.2. Estabilidad aromática

El núcleo del bencimidazol presenta alta estabilidad debido a su carácter aromático. Este tipo de compuestos son resistentes a ácidos o bases, al calor y a la oxidación o reducción. Se ha observado que el tratamiento del bencimidazol con permanganato de potasio produce el ácido imidazol-4,5-dicarboxílico indicando la alta estabilidad del anillo de imidazol, el cual es probablemente el que confiere estabilidad al núcleo bencimidazólico. Dos características que contribuyen a la aromaticidad de los derivados bencimidazólicos son su planaridad establecida por difracción de rayos X y la baja tensión en los anillos.

Otra prueba de la estabilidad de estos compuestos es el patrón de fragmentación en espectrometría de masas, en donde el ion molecular llega a ser el pico base. Algunos de sus fragmentos recurrentes se muestran en el Esquema 2.2.⁷

Esquema 2.2. Principales fragmentos observados en el bencimidazol



2.1.2.3. Puntos de fusión y solubilidad

Los puntos de fusión de los derivados del bencimidazol generalmente están relacionados con el grado de asociación molecular que presenten las moléculas. Esto depende de la posición y naturaleza de los sustituyentes en la estructura. Aunque los enlaces de hidrógeno intermoleculares que se forman en la posición 1 del bencimidazol tienen gran influencia en los puntos de fusión, otras interacciones inter e intramoleculares pueden influir; por ejemplo, las fuerzas de Van der Waals. La Figura 2.6. muestra los puntos de fusión de algunos derivados bencimidazolicos, donde se puede observar la diferencia en los mismos cuando el bencimidazol presenta en la posición 1, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo⁴.

Las solubilidades de estos compuestos dependen generalmente de los grupos funcionales que contengan y esta fuertemente influenciada por la formación de puentes de hidrógeno inter e intramoleculares que formen; por ejemplo los derivados del carbendazim (1*H*-bencimidazol-2-il carbamato de metilo) presentan alta insolubilidad acuosa debido a la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares.

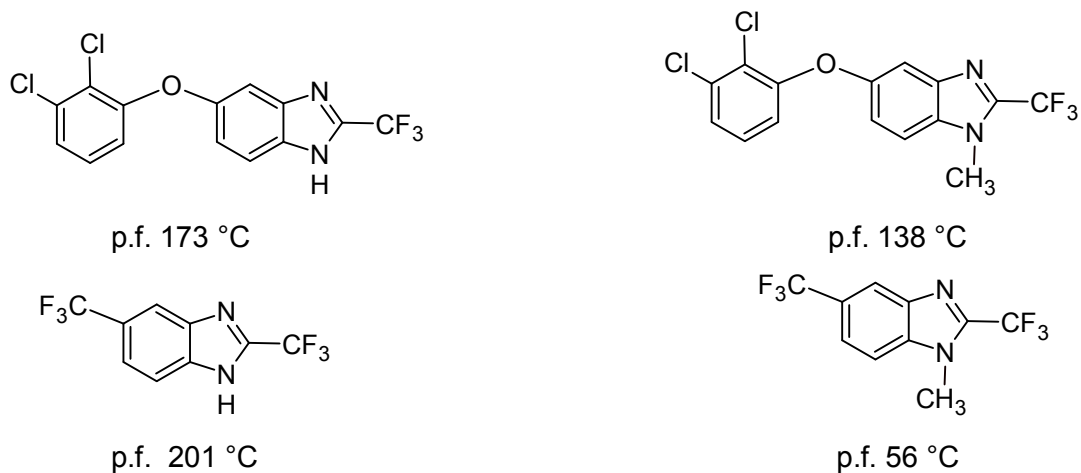


Figura 2.6. Puntos de fusión de algunos derivados bencimidazólicos.

A este grupo pertenecen el albendazol y mebendazol, dos antiparasitarios de amplio espectro mencionados anteriormente.

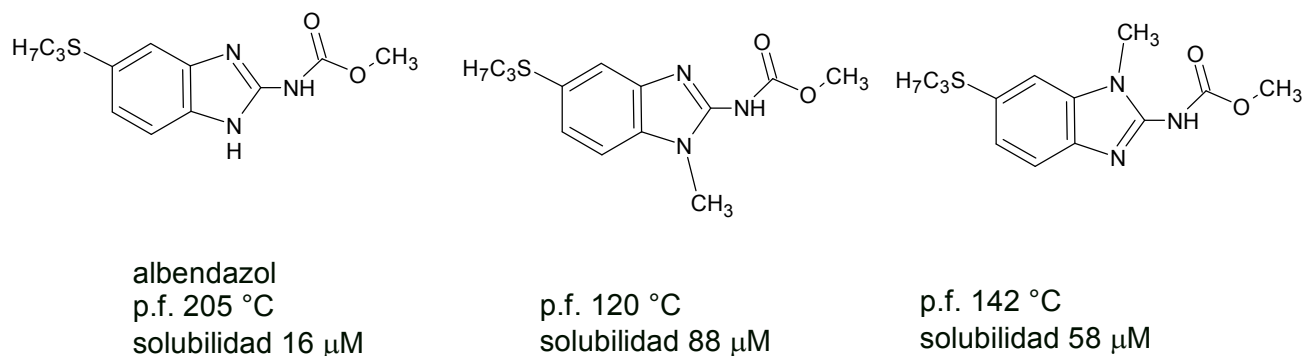


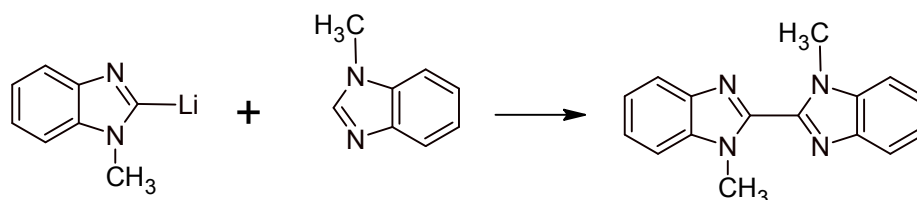
Figura 2.7. Derivados *N*-metilados del albendazol con mayor solubilidad acuosa

Cabe mencionar que cuando se elimina la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno intermoleculares, el punto de fusión de los derivados disminuye y la solubilidad acuosa se incrementa. Al respecto de lo anterior es apropiado mencionar que nuestro grupo de investigación aplicó esta premisa y sintetizó derivados monometilados del albendazol con mayor solubilidad acuosa⁹ (Figura 2.7.).

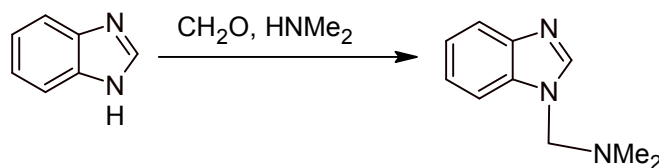
El incremento de la solubilidad de los bencimidazoles *N*-sustituidos se atribuye a la disminución de la energía de la red cristalina. Los bencimidazoles no sustituidos tienden a formar puentes de hidrógeno inter e intramoleculares, incrementando la energía de la red cristalina y disminuyendo su solubilidad, un ejemplo es el albendazol el cual presenta alta insolubilidad debido a que presenta un puente de hidrogeno intramolecular.

2.1.2.4. Reactividad de los derivados del bencimidazol

Se han empleado métodos teóricos para predecir la reactividad de los bencimidazoles para sustituciones electrofílicas, normalmente basado en las densidades electrónicas del anillo de bencimidazol. El orden de reactividad calculado es en posiciones $5 \approx 7 > 6 > 4 > 2$, obteniéndose experimentalmente el orden de bromación en agua $5 > 7 > 6, 4, 2$. Predicciones de ataques nucleofílicos en posición 2 también han sido confirmadas experimentalmente;⁷ los bencimidazoles sustituidos en posición 1, por ejemplo el 1-metilbencimidazol, reaccionan con *n*-butillitio a bajas temperaturas para dar la sal correspondiente. Estos últimos se pueden utilizar como nucleófilos.

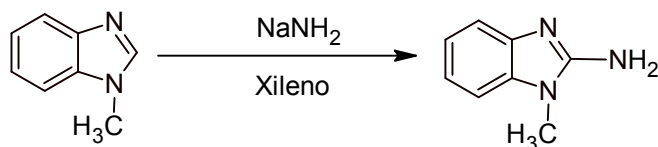


Otra reacción común es la *N*-alquilación, la cual ocurre en medio neutro o básico. Los 1-alquilbencimidazoles se pueden obtener más fácilmente utilizando bromoalcanos como electrofilos. Otra reacción útil para la *N*-alquilación es la reacción de Mannich la cual se lleva a cabo en presencia de formaldehído y dimetilamina en un disolvente apropiado, normalmente a reflujo. El esquema siguiente muestra la utilidad de esta reacción:



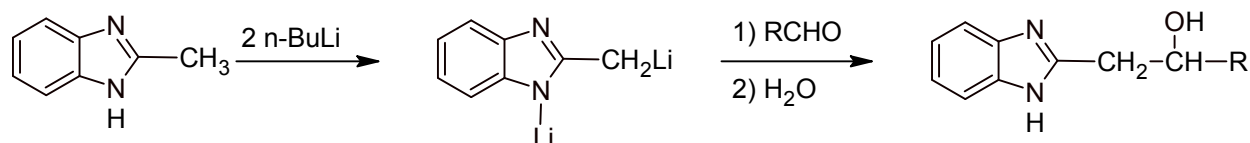
Las nitraciones se pueden llevar a cabo con ácido nítrico, obteniéndose mezclas de 5-nitro, 5,6-dinitro y 5,7-dinitro compuestos.

Los nucleófilos reaccionan rápidamente en la posición 2 del núcleo bencimidazólico; por ejemplo el tratamiento de 1-alkilbencimidazoles con amiduro de sodio, produce el correspondiente 2-amino derivado (Reacción de Chichibabin).



A su vez los halógenos en posición 2 de bencimidazoles pueden ser sustituidos por diversos nucleófilos vía S_NAr como por ejemplo alcoxidos, tiolatos o aminas.

Los 2-alkilbencimidazoles poseen un hidrógeno ácido el cual puede ser sustraído con una base como n-butillitio en THF a 0 °C para dar el dianión, el cual se puede hacer reaccionar con aldehidos para producir los correspondientes alcoholes secundarios.¹⁰



Como en la mayoría de los heterociclos, los sustituyentes juegan un papel muy importante en la reactividad de los derivados bencimidazólicos; por ejemplo, los 4,6-dimetoxiindoles sustituidos en posición 3 están activados en las posiciones 2 y 7 para la sustitución electrofílica aromática (SEA). También los 4,6-dimetoxibencimidazoles están activados en posición 7 pero no en la posición 2 debido a la presencia del nitrógeno en posición 3 el cual retira densidad electrónica del carbono 2.⁸ (Figura 2.8.).



Figura 2.8. Bencimidazoles activados en posiciones 2 y 7 para la SEA.

2.1.2.5. Síntesis de los derivados del bencimidazol.

Tradicionalmente, los bencimidazoles se han preparado a partir de la ciclocondensación de *orto*-fenilendiaminas con ácidos carboxílicos o sus derivados, utilizando agentes deshidratantes fuertes como ácido polifosforico, clorhídrico, bórico o *para*-toluensulfónico.

Las reacciones de *orto*-fenilendiaminas con aldehidos normalmente requiere el uso de algún oxidante para generar el núcleo bencimidazólico. Existen varios reactivos que se pueden utilizar para este fin como son el nitrobenzeno, benzoquinona, metabisulfito de sodio, oxido mercurico, yodo, acetato de cobre e inclusive el aire.³ (Figura 2.9.)

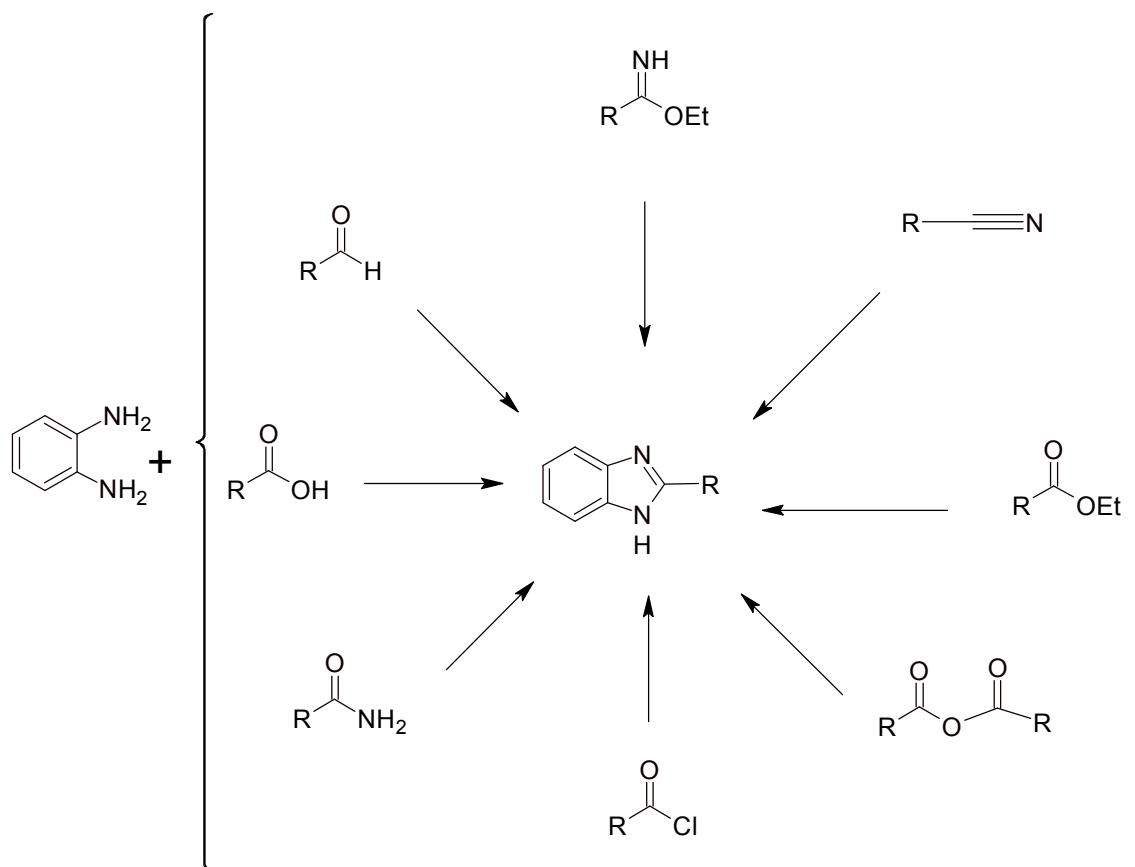


Figura 2.9. Síntesis comunes del núcleo bencimidazólico

Otros métodos más novedosos han sido desarrollados, a partir de *orto*-fenilendiaminas más un ácido carboxílico o derivado, utilizando catalizadores como cloruro de titanio, yodo, peróxido de hidrógeno, trifluoruro de boro, zeolita o L-prolina, esto en condiciones libres de

disolvente.³ Así mismo, se ha empleado la reacción de Diels-Alder para producir derivados del bencimidazol con diferentes sustituyentes. (Figura 2.10.)

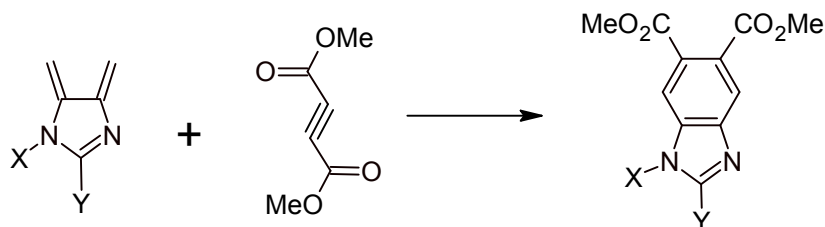


Figura 2.10. Síntesis del núcleo bencimidazólico mediante la reacción de Diels-Alder

La tecnología de microondas ha tenido una buena aplicación, se han reportado síntesis de bencimidazoles con mejores rendimientos en tiempos mucho más cortos. Se han implementado métodos tan comunes como el uso de *orto*-fenilendiaminas con ácidos carboxílicos, permitiendo sintetizar una gran variedad de derivados en tiempos más cortos. (Figura 2.11.).

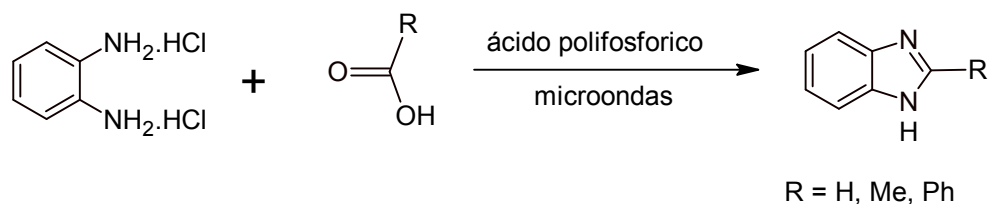


Figura 2.11. Síntesis del núcleo bencimidazólico utilizando microondas

Incluso se ha reportado la reducción de 2-nitroanilinas y la ciclación en el mismo recipiente de reacción utilizando microondas. También se han obtenido bencimidazoles a partir (*orto*-bromofenil)amidinas utilizando paladio como catalizador y radiación de microondas³ (Figura 2.12.).

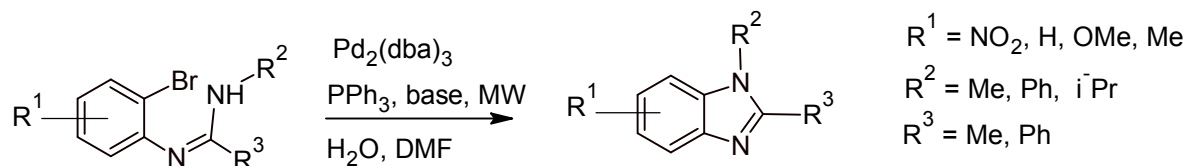


Figura 2.12. Síntesis del núcleo bencimidazólico a partir de (*orto*-bromofenil)amidinas

2.2. Los profármacos en la Química Farmacéutica

El término profármaco se refiere a un compuesto farmacológicamente inactivo, el cual es transformado al fármaco a través de una biotransformación metabólica. Un profármaco también puede ser activado a través de procesos no enzimáticos tales como hidrólisis química. La conversión del profármaco en el fármaco puede ocurrir antes de su absorción, durante esta o después de ella, o en un sitio específico del cuerpo u órgano. El caso ideal es que el fármaco sea liberado una vez alcanzado su sitio de acción.

El diseño de profármacos es una estrategia de modificación usada para corregir características indeseables en un fármaco potencial.

Esta estrategia normalmente se usa para corregir problemas de insolubilidad acuosa, problemas de absorción y distribución, inestabilidad, toxicidad, y en otros casos para que puedan llegar a un sitio específico de acción o simplemente para eliminar problemas de formulación.

Existen varias estrategias para el desarrollo de profármacos y la mayoría se basan en modificaciones químicas de la molécula líder, sin afectar a la estructura fármacofórica de esta, o en caso de modificación de tal estructura, normalmente se analiza la posibilidad de que esta nueva estructura se biotransforme en la molécula original.

De las principales estrategias empleadas para crear profármacos se ha establecido la siguiente clasificación.

Profármacos con un grupo transportador: contienen un grupo que puede ser fácilmente removido a través de reacciones catalizadas por enzimas. Normalmente, este grupo le va a conferir mayor solubilidad a la molécula con el fin de mejorar el transporte de ésta hacia el sitio de acción, aunque hay más razones para el uso de esta estrategia.

Una subclasificación surge de este tipo de profármacos que son: los profármacos bipartitas, formados por el fármaco y un grupo transportador unido directamente a éste. Los fármacos tripartitas están conformados por el fármaco, un conector y el grupo transportador. Finalmente, los profármacos mutuos formados por dos fármacos con similar actividad.¹¹

Tradicionalmente, la estrategia de los profármacos se utilizaba en las etapas de investigación clínica en seres humanos. Sin embargo, recientemente se está utilizando en la etapa del descubrimiento de principios activos para tratar de resolver sus inconvenientes en propiedades fisicoquímicas y darles un impulso para seguir en los proyectos de investigación.

En el campo de los antiparasitarios se ha reportado recientemente la síntesis de profármacos de derivados del 1*H*-bencimidazol-2-carbamato de metilo, antihelmínticos veterinarios, altamente solubles en agua y que han mostrado buena eficacia terapéutica¹² (Figura 2.13.).

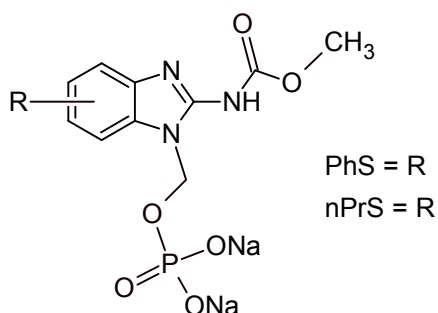


Figura 2.13. Fosfooximetil derivados como profarmacos de bencimidazoles.

La forma en que se elaboran los profármacos de los derivados bencimidazólicos es uniendo en la posición 1, al grupo modificador. En la etapa sintética se toma ventaja de la naturaleza nucleofílica del nitrógeno y una vez metabolizado, se aprovecha la naturaleza de grupo saliente que presenta el bencimidazol para liberar al principio activo. A manera de ejemplo se presenta dos profármacos del albendazol¹³ (Figura 2.14.).

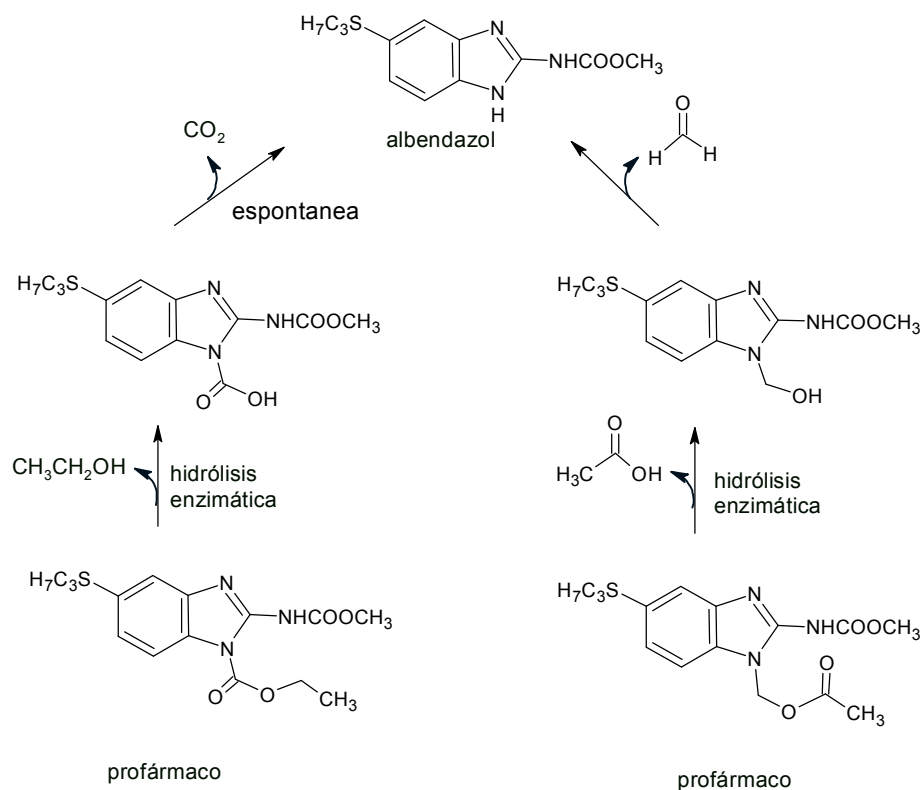


Figura 2.14. Profármacos del albendazol y su activación biológica

Este mismo procedimiento de sustitución se puede aprovechar para la elaboración de profármacos de otros derivados bencimidazólicos.

2.3. La nicotinamida como molécula bioactiva

La nicotinamida ha sido ampliamente utilizada contra la pelagra; también ha mostrado efectos contra la osteoartritis y como antiinflamatorio. El efecto antimicrobiano de la nicotinamida está documentado contra micobacterias causantes de la tuberculosis e incluso contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Recientemente, la nicotinamida mostró actividad *in vitro* contra el protozario del género *Leishmania*¹⁴ y presentó actividad inhibitoria en la enzima Sir2 del *Plasmodium falciparum*, agente causal del paludismo. Estos resultados indican que la nicotinamida tiene potencial para ser usada como fármaco en el tratamiento de diferentes enfermedades, aunque su mecanismo de acción aún no está elucidado.¹⁵

En este ámbito, nuestro grupo de investigación exploró la posibilidad de que algunos derivados de la nicotinamida pudiesen presentar actividad contra el *Plasmodium berghei*,

encontrando que tres compuestos mostraron actividad in vitro del orden micromolar (Figura 2.15). Esto nos lleva a considerar que la molécula de nicotinamida puede ser “derivatizada” con la intención de encontrar nuevos compuestos de acción antiparasitaria.¹⁶

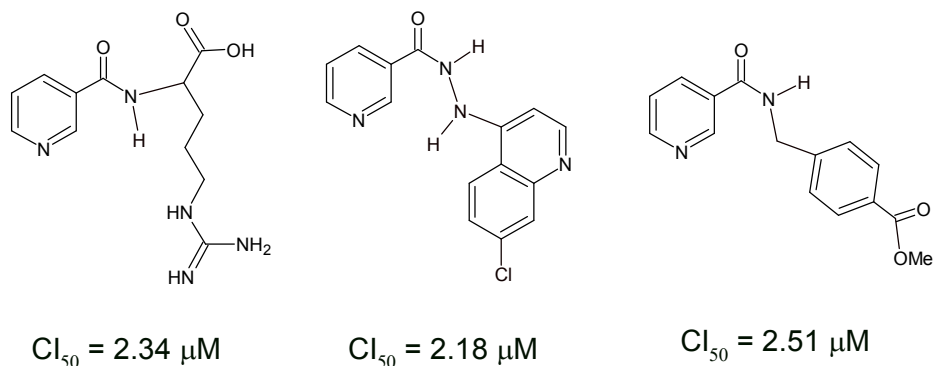


Figura 2.15. Derivados de nicotinamida con actividad antiprotozoaria

Adicionalmente, hay varios reportes del uso de la *N*-metilnicotinamida y del ácido *N*-metilnicotínico, en su forma reducida, como moléculas acarreadoras o transportadoras de fármacos hacia el cerebro¹⁷⁻²⁰ (Figura 2.16).

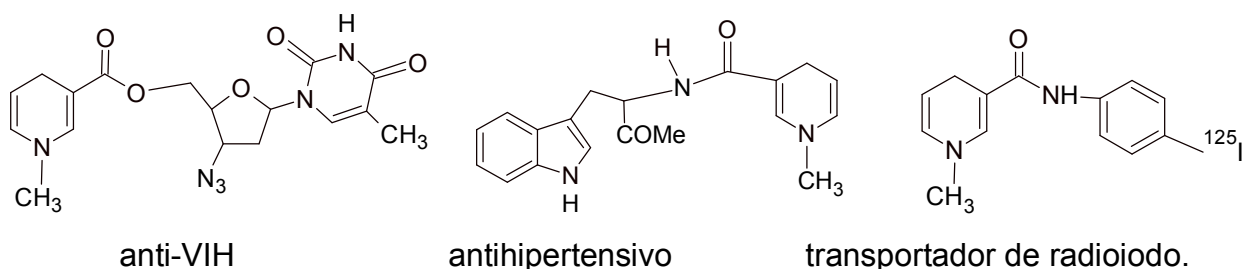


Figura 2.16. Nicotinamida y ácido nicotínico como acarreadores de fármacos.

Se han descrito también derivados del 1-malonil-1,4-dihidropiridinas (Figura 2.17) como nuevos grupos de transporte de fármacos antidepresivos hacia el sistema nerviosos central, mostrando buenas características de estabilidad y actividad comparable a los fármacos de uso actual.²¹

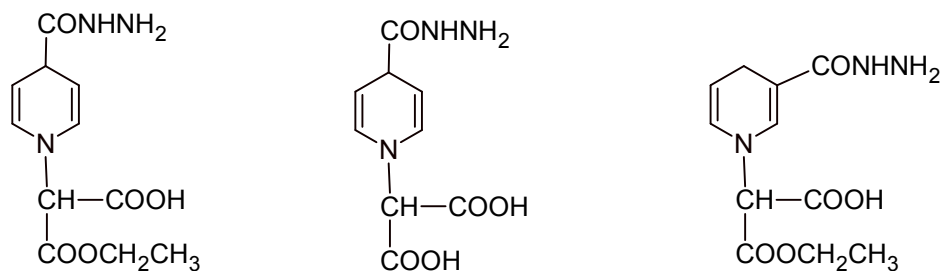


Figura 2.17. Derivados de 1-malonil-1,4-dihidropiridinas como sistemas de liberación.

En años recientes se introdujo el concepto de diseño retro-metabólico de fármacos, el cual involucra el uso de dos estrategias básicas que son: el diseño de fármacos suaves (Soft Drugs) y el sistema de liberación química (Chemical Delivery System).¹⁷ La primera se refiere al diseño de agentes terapéuticos nuevos que presenten un metabolismo predecible y produzcan metabolitos inertes después de haber llevado a cabo su acción biológica. El segundo se fundamenta en la unión al fármaco de moléculas inertes que promuevan la liberación del fármaco en el sitio de acción.

En la Figura 2.18., se muestra el diseño de un sistema redox reversible para la liberación de fármacos en el sistema nervioso central, utilizando nicotinamida y ácido nicotínico como sistemas de transporte.¹⁷ El primer paso es la unión del grupo nicotinoilo al fármaco; el segundo corresponde a la metilación del anillo de piridina para obtener una sal cuaternaria; el tercero implica la reducción de la sal para obtener una molécula lipofílica, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica desde el plasma al cerebro. Una vez en este órgano, la molécula se oxida para producir la sal cuaternaria, la cual no puede atravesar la barrera hematoencefálica en dirección del cerebro al plasma. Posteriormente, se metaboliza, liberando al fármaco en el sistema nervioso central.

La información generada sobre el sistema de liberación química de fármacos en su traslado por la barrera hematoencefálica hacia el sistema nervioso central, puede ser explotada para el caso de los compuestos antiparasitarios en el sentido de que para que presenten actividad *in vivo* deben de atravesar barreras lipofílicas del huésped y del parásito.

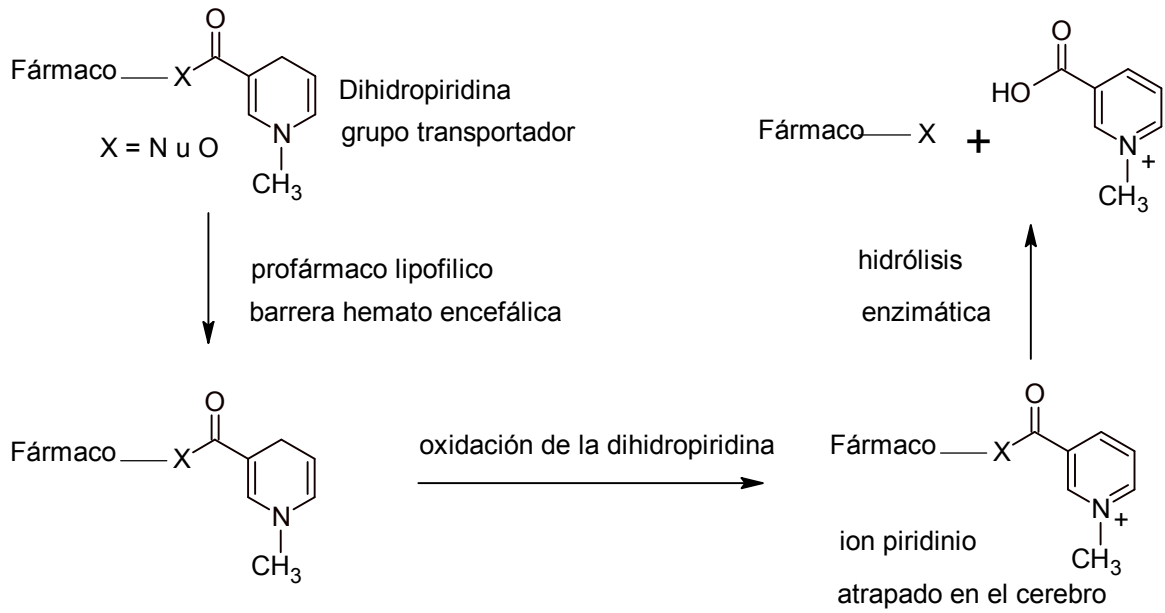


Figura 2.18. Sistema de liberación de fármacos en el sistema nervioso central.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los derivados bencimidazólicos **G 2**, **GNV 14** y **RCB 20** presentan actividad antiparasitaria contra varios patógenos, sin embargo estos manifiestan escasa solubilidad acuosa, lo cual dificulta la realización de estudios posteriores. Como consecuencia de lo anterior surge una interrogante importante ¿existe algún recurso de modificación molecular que incremente la solubilidad acuosa de estos compuestos con perspectivas de seguir conservando su actividad biológica?

4. HIPÓTESIS

Si se diseñan profármacos de los compuestos **G 2**, **GNV 14** y **RCB 20**, (Figura 6.1. pag. 20) utilizando como porción modificadora a la nicotinhidrazida, se obtendrán moléculas con mejores características de solubilidad sin disminuir la actividad antiparasitaria de los derivados bencimidazólicos.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Diseñar y sintetizar profármacos potenciales de los compuestos **G 2**, **GNV 14** y **RCB 20** para modificar su comportamiento de solubilidad acuosa.

Objetivos específicos

1. Diseñar profármacos potenciales de **G 2**, **GNV 14** y **RCB 20**.
2. Diseñar profármacos potenciales del tiabendazol como moléculas de prueba exploratoria para un nuevo perfil antiparasitario de este fármaco.
3. Sintetizar los profármacos diseñados en cantidad suficiente para caracterizarlos y evaluarlos biológicamente.
4. Caracterizar estructuralmente los compuestos finales e intermediarios con métodos espectroscópicos y espectrométricos.
5. Enviar a evaluación biológica los profármacos sintetizados.

6. METODOLOGÍA

A continuación se enlista una serie de actividades basadas en los objetivos planteados en este trabajo:

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre la síntesis de derivados bencimidazólicos, y los profármacos de los mismos.
2. Seleccionar y sintetizar una serie de cuatro derivados bencimidazólicos con actividad antiparasitaria probada.
3. Seleccionar una subestructura que pudiera modificar la solubilidad de los bencimidazoles seleccionados.
4. Plantear una ruta sintética apropiada para la obtención los profármacos diseñados.
5. Llevar a cabo la síntesis y caracterización de los compuestos.
6. Enviar los compuestos a evaluación biológica.

6.1. Consideraciones para el diseño

A continuación se menciona los criterios utilizados para el diseño de los profármacos a sintetizar en el presente trabajo.

Los derivados bencimidazólicos antiparasitarios empleados se presentan en la Figura 6.1.

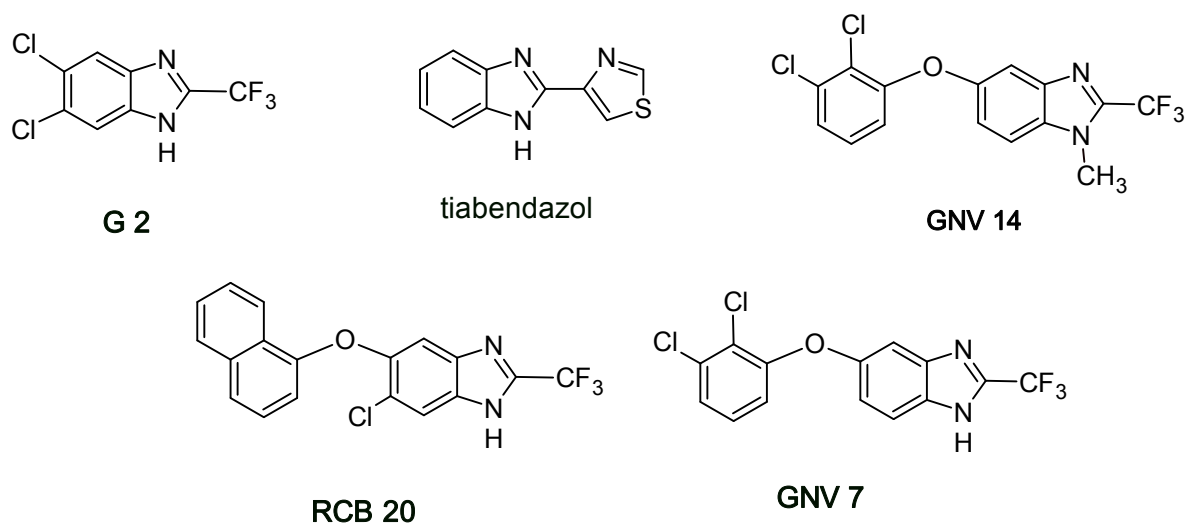


Figura 6.1. Derivados bencimidazólicos seleccionados.

Las razones que sustentan la elección de los anteriores derivados bencimidazólicos son:

- a) El compuesto **G 2** presentó actividad *in vitro* contra trofozoitos de *G. intestinalis* ($CI_{50} = 0.078 \mu M$) y *Entamoeba histolytica* ($CI_{50} = 0.011 \mu M$) siendo más activo que el fármaco de elección, metronidazol ($CI_{50} = 1.22 \mu M$ y $CI_{50} = 0.35 \mu M$ respectivamente).⁴
- b) El tiabendazol es un antihelmíntico utilizado en animales y agricultura. Recientemente se ha reportado derivados de tiabendazol con actividad fungicida.²²
- c) El compuesto **GNV 14** evaluado *in vitro*, mostró actividad del orden nanomolar contra *Giardia intestinalis* siendo 1.3 veces más activo que el albendazol. También resultó 69 veces más activo que el albendazol contra *Trichomonas vaginalis* y también contra *Trichinella spiralis*.⁴
- d) El compuesto **RCB 20** demostró tener actividad significativa contra *Hymenolepis nana* removiendo cestodos adultos en el rango de 88-97% , actividad que supero al albendazol (83%)²³
- e) El compuesto **GNV 7** se utiliza como análogo de **GNV 14** dado que este último tiene un grupo metilo en posición 1 del bencimidazol y para la obtención de profármacos se requiere la molécula sin sustituir en esta posición.

6.2 Elección de la nicotinhidrazida

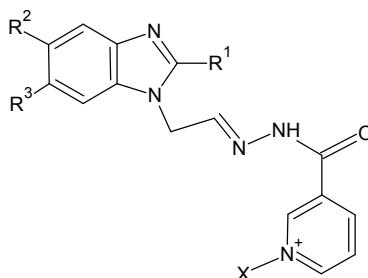
Este trabajo se enfoca en los sistemas de liberación química, ya que se requería hallar una subestructura, que tuviera la capacidad de cambiar las propiedades fisicoquímicas de los derivados bencimidazólicos antiparasitarios y que además cumpliera con una serie de requisitos básicos, los cuales se enlistan a continuación:

- Que la subestructura tuviera la capacidad de cambiar la solubilidad acuosa de las moléculas seleccionadas, analizando la posibilidad de que se pudieran formar sales.
- Que fuera una estructura fácilmente biorremovible a través de reacciones enzimáticas.
- Que tuviera alta estabilidad química y un metabolismo predecible.
- Que no fuera toxica y fácilmente eliminable.
- Que tuviera actividad biológica similar a la de los compuestos líder (opcional)

Como se mencionó anteriormente se ha reportado el uso de nicotinhidrazida como medio de transporte de fármacos, además derivados de esta, presentan una gran variedad de actividades biológicas, incluyendo actividad antiparasitaria. Por esta razón se decidió trabajar con ambos compuestos, sin embargo los profármacos se lograron obtener solo con la nicotinhidrazida.

Con la anterior información se propusieron los siguientes compuestos como profármacos potenciales de los derivados **G 2**, **GNV 14** y **RCB 20** y tiabendazol utilizando como grupo modificador a la nicotinhidrazida unida a través de dos átomos de carbono al núcleo bencimidazólico (Tabla 6.1).

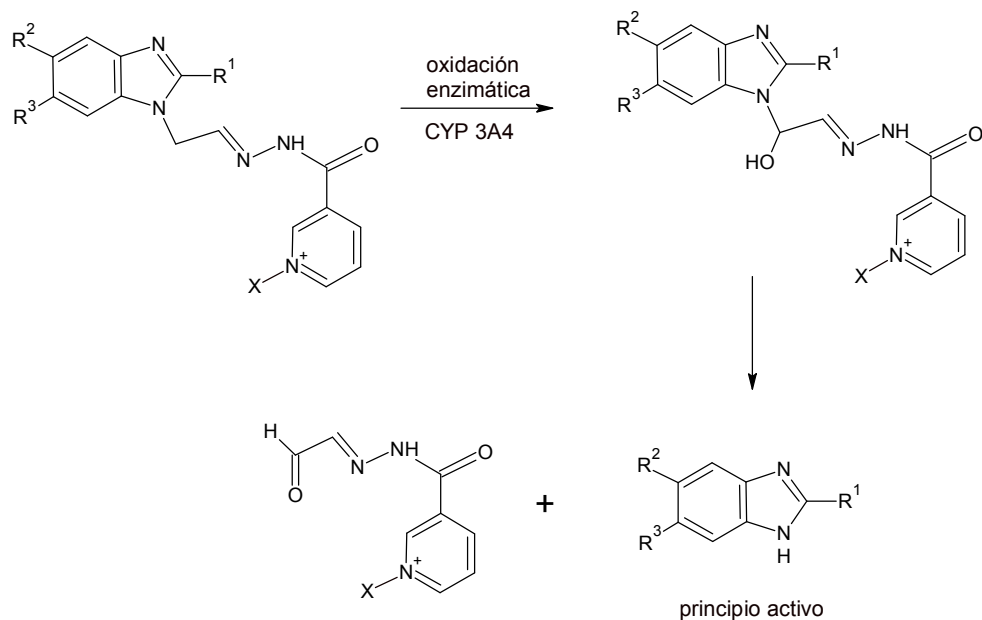
Tabla 6.1 Profármacos diseñados



Comp.	R ¹	R ²	R ³	X
1	CF ₃	Cl	Cl	---
2	1,3-tiazol-4-ilo	H	H	---
3	CF ₃	1-naftiloxilo	Cl	---
4	CF ₃	2,3-diclorofenoxilo	H	---
5	CF ₃	Cl	Cl	CH ₃
6	1,3-tiazol-4-ilo	H	H	CH ₃
7	CF ₃	1-naftiloxilo	Cl	CH ₃
8	CF ₃	2,3-diclorofenoxilo	H	CH ₃

Para que los compuestos propuestos se comporten como profármacos deben ingresar al organismo del huésped o del parásito y sufrir una oxidación metabólica, generalmente mediada por el citocromo P 450 (CYP). En el caso del ser humano se sabe que la isoenzima encargada de esto es la CYP 3A4. Una vez que el hemiaminal formado se oxida, este es inestable en medio acuoso y se hidrolizará liberando al compuesto bencimidazólico como principio activo (Esquema 6.1.).

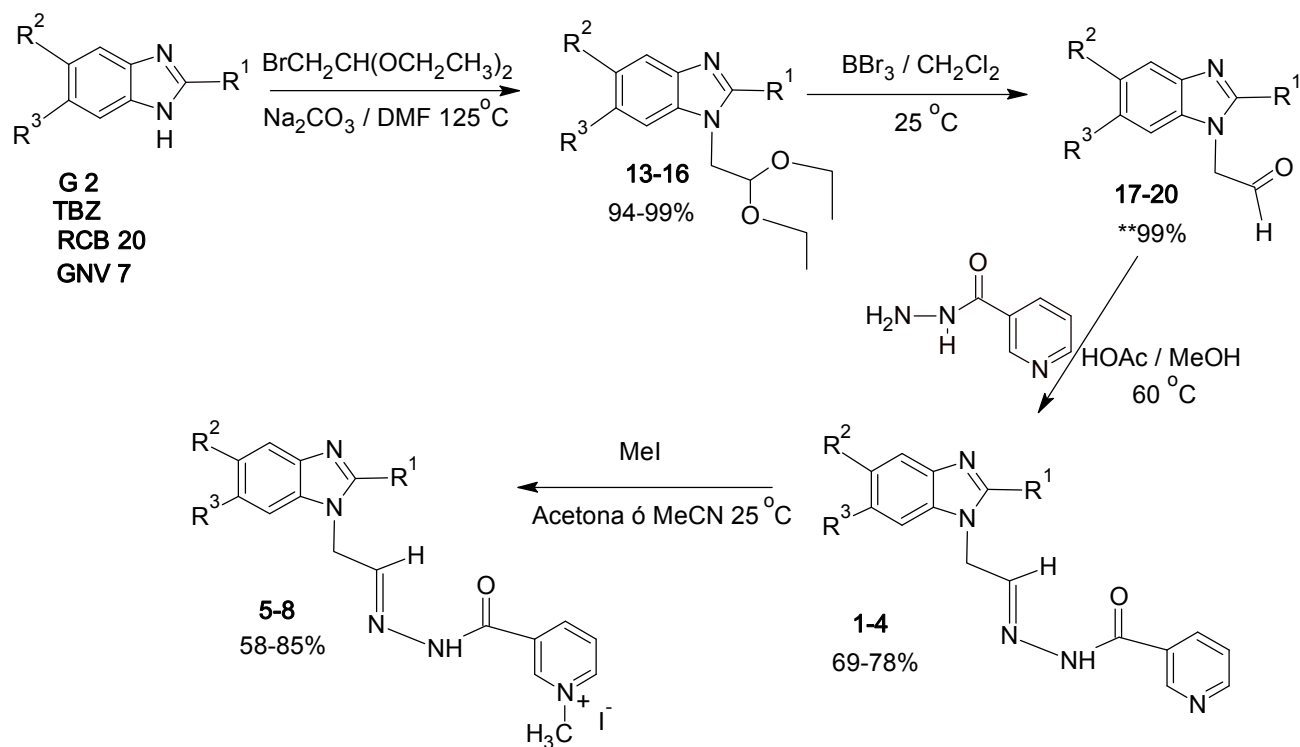
Esquema 6.1. Propuesta de activación biológica de los profármacos diseñados.



6.3. Síntesis de compuestos

En el Esquema 6.2. se muestra la ruta sintética seguida para la obtención de los compuestos sintetizados en este trabajo.

Esquema 6.2. Metodología general para la síntesis de los compuestos 1-20



Compuestos				R ¹	R ²	R ³
G 2	1	5	13	CF ₃	Cl	Cl
TBZ	2	6	14	1,3-tiazol-4-ilo	H	H
RCB 20	3	7	15	CF ₃	1-naftiloxilo	Cl
GNV 7	4	8	16	CF ₃	2,3-diclorofenoxilo	H

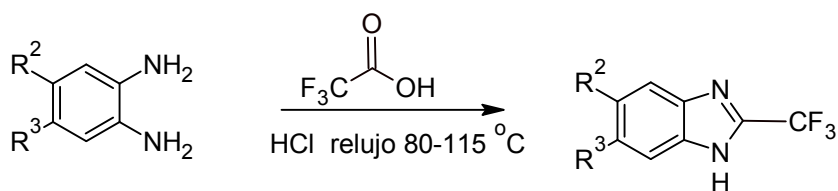
**Rendimiento sin purificar, TBZ = tiabendazol

Las metodologías se presentan de manera general, los diferentes sustituyentes se pueden revisar en el esquema anterior. La nomenclatura (IUPAC) de los productos obtenidos se pueden consultar en el Apéndice I.

6.3.1. Síntesis de **G 2**, **GNV 7** y **RCB 20**

Los derivados bencimidazólicos de partida fueron sintetizados de acuerdo a métodos reportados⁴, a partir de las respectivas *orto*-fenilendiaminas, ácido trifluoroacético, y ácido clorhídrico, como catalizador, a diferentes temperaturas (Esquema 6.3). Las síntesis de los intermediarios involucró reacciones de acetilación de grupos amino, nitración de anillos aromáticos, hidrólisis de amidas, y reducción catalítica de grupos nitro. Un esquema completo de las síntesis aparece en el apéndice II. El tiabendazol se obtuvo de fuentes comerciales (Aldrich).

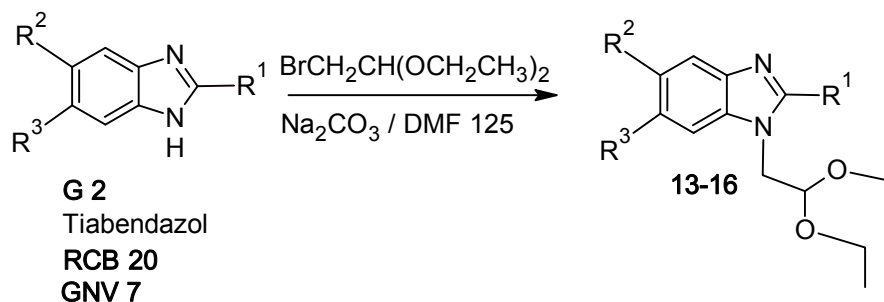
Esquema 6.3. Síntesis de los compuestos **G 2**, **GNV 7** y **RCB 20**



6.3.2. Síntesis de los compuestos **13–16**

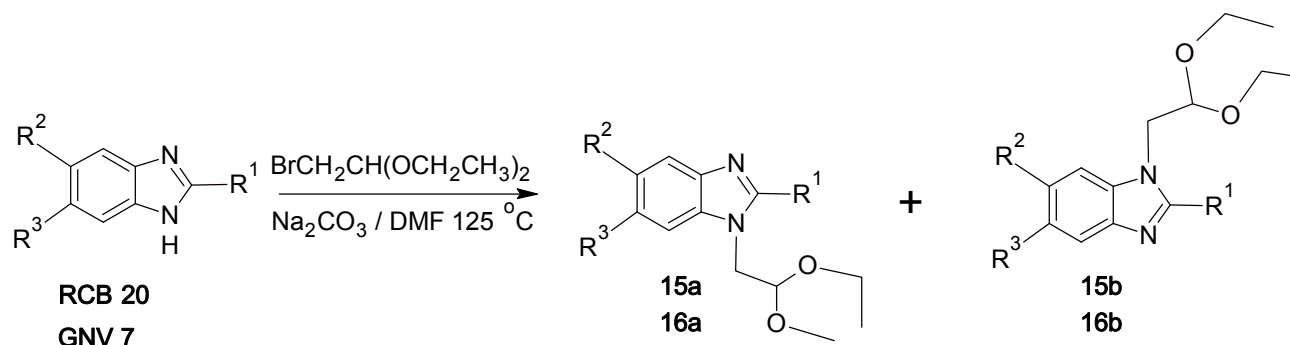
Los compuestos **13–16** se obtuvieron partiendo de los bencimidazoles previamente sintetizados a través de una *N*-alquilación utilizando el dietil acetal del bromo acetaldehído como electrófilo y carbonato de sodio en DMF a temperaturas de 125 °C, obteniéndose un solo producto de sustitución en el caso de **G 2** y tiabendazol. Para los bencimidazoles asimétricos **GNV 7** y **RCB 20** se obtuvo la mezcla de regioisómeros en posiciones *N*-1 y *N*-3 en proporción 1:1 (Esquema 6.4).

Esquema 6.4. Síntesis de los compuestos 13–16



Los regioisómeros obtenidos se presentan en el Esquema 6.5. La mezcla de ambos regioisómeros se purificó y se sometió a la reacción de desprotección sin previa separación de los regioisómeros.

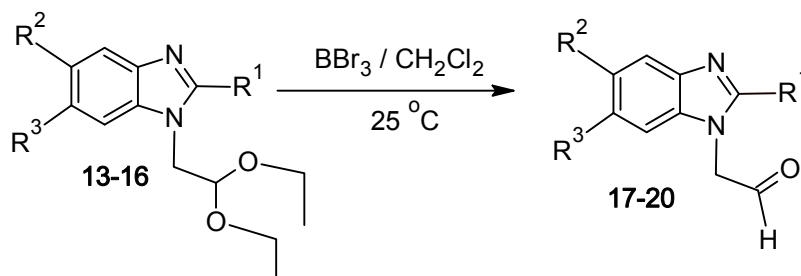
Esquema 6.5. Síntesis de los regioisómeros de los compuestos 15–16 a partir de RCB 20 y GNV 7



6.3.3 Síntesis de los compuestos 17–20

Los aldehídos 17–20 se obtuvieron a través de la desprotección de los respectivos acetales 13–16, utilizando cuatro equivalentes de tribromuro de boro en diclorometano a temperatura ambiente durante 20 minutos.²⁴ Un método opcional para desproteger 13 y 16 es utilizando cinco equivalentes de ácido trifluoroacético en cloroformo. El acetal 14, derivado del tiabendazol, se desprotegió con una mezcla de HCl/EtOH/H₂O 1:1:1 (Esquema 6.6).

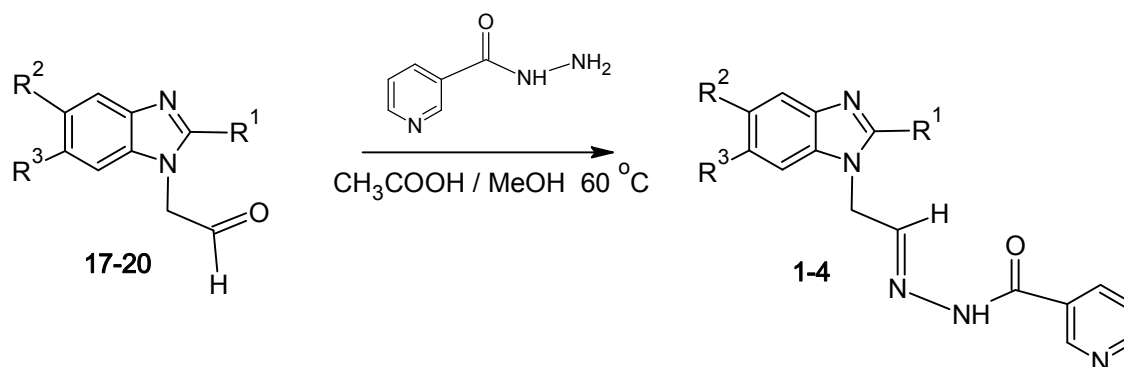
Esquema 6.6. Síntesis de los compuestos 17–20



6.3.4. Síntesis de los compuestos 1–4

Las hidrazonas **1–4** se obtuvieron de la reacción del respectivo aldehído con nicotinhidrazida en metanol y ácido acético como catalizador a 60 °C por 4 horas (Esquema 6.7).

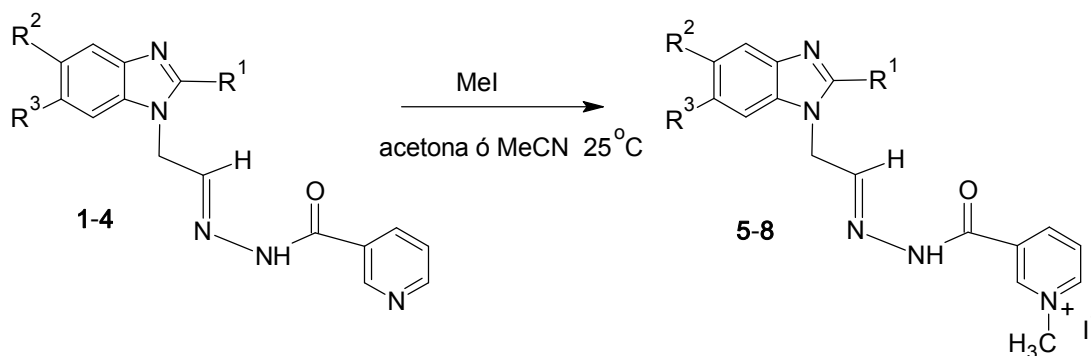
Esquema 6.7. Síntesis de los compuestos 1–4



6.3.5. Síntesis de los compuestos 5–8

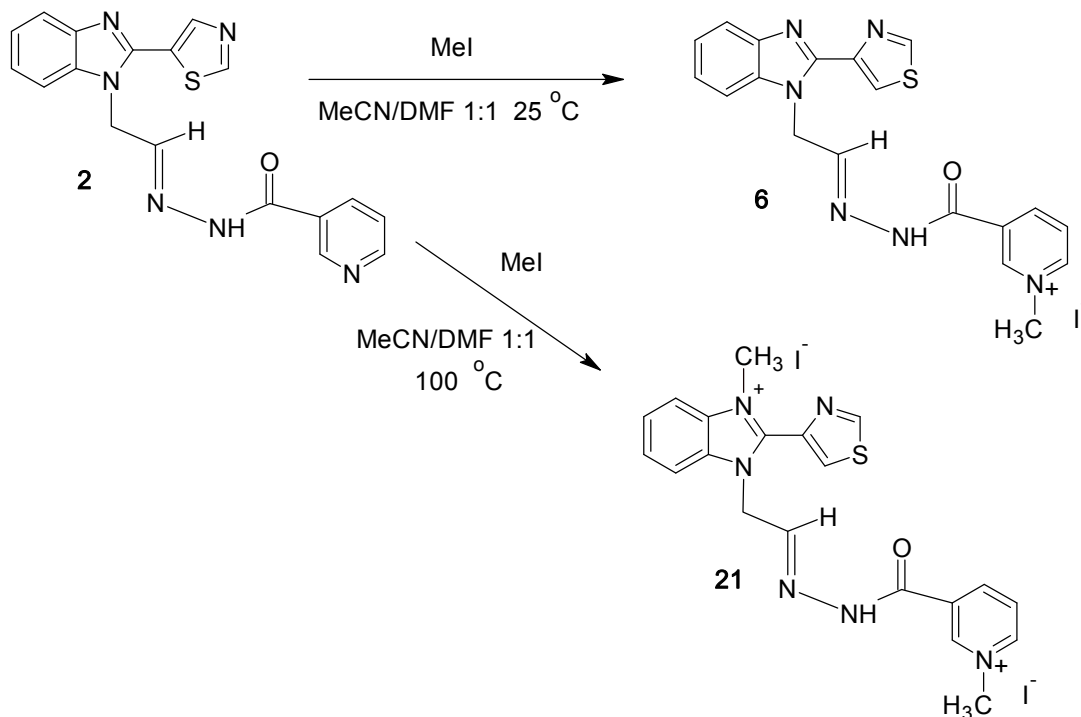
Los compuestos **7** y **8** provenientes de **GNV 7** y **RCB 20** y el compuesto **5** se prepararon a partir de la reacción de la respectiva hidrazona obtenida en el paso anterior con yoduro de metilo en acetona a 25 °C por 40 horas²⁵. El compuesto **5** derivado del **G 2**, se pudo metilar en acetonitrilo a 70 °C durante tres horas (Esquema 6.8.).

Esquema 6.8. Síntesis de los compuestos 5–8



La obtención del compuesto **6** proveniente del tiabendazol se llevó a cabo igualmente con yoduro de metilo, en una mezcla de acetonitrilo y DMF 1:1 a 25°C obteniéndose una mezcla de los compuestos **6** y **21** en proporciones 92:8, respectivamente. La reacción se llevó a cabo a 0°C sin cambios en las proporciones. El compuesto **21** se obtuvo puro llevando a cabo la reacción a 100°C durante 4 horas (Esquema 6.9).

Esquema 6.9. Síntesis de los compuestos 6 y 21



7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1. Datos de los compuestos sintetizados

La Tabla 7.1 muestra los datos de constantes físicas y rendimientos de los compuestos obtenidos en este trabajo. Las estructuras se pueden revisar en la Figura 7.1.

Tabla 7.1 Datos generales de compuestos sintetizados

Compuesto	Rendimiento (%)	Estado Físico	pf (°C)	R.f.	Sistema de elución
1	77	cristales blancos	210.4-211.	0.39	Sistema III
2	77	cristales blancos	253.9-255.2	0.33	Sistema III
3	75	sólido blanco	^a ND	0.41	Sistema III
4	79	sólido blanco	^a ND	0.46	Sistema III
5	74	sólido amarillo	^b 228	0	Sistema III
6	69	sólido amarillo	^b 190	0	Sistema III
7	73	sólido amarillo	^a ND	0	Sistema III
8	85	sólido amarillo	^a ND	0	Sistema III
13	94	sólido blanco	75.7-76.2	0.55	Sistema I
14	95	líquido transparente	ND	0.45	Sistema II
15	99	líquido transparente	ND	^c 0.6,0.7	Sistema I
16	99	líquido transparente	ND	^c 0.46,0.55	Sistema I
17	*99	líquido café	ND	^d 0.2	Sistema I
18	*99	líquido café	ND	^d 0.36	Sistema II
19	*99	líquido café	ND	^d 0.24	Sistema I
20	*99	líquido café	ND	^d 0.24	Sistema I
21	58	sólido amarillo	^b 211-211.9	0	Sistema III

*rendimiento sin purificación ^ano determinado debido a mezcla de regioisómeros, ^bfunde con descomposición, ^cR_f de mezcla de regioisómeros, ^dcorrido dos veces, ND: no determinado.

La composición de los sistemas de elución se puede consultar en el Apéndice I

Los compuestos **15** y **16**, así como sus derivados **3**, **4**, **7** y **8** se presentan como mezclas regioisoméricas. Para los compuestos **15** y **16** se logró aislar uno de los isómeros respectivos. Los espectros de RMN ¹H de los isómeros separados y de las mezclas se pueden consultar en el Apéndice III. Todos los datos espectrofotometría IR, espectrometría de masas y análisis elemental corresponden a las mezclas de regioisómeros y aparecen en tablas en diferentes secciones de este capítulo.

7.2. Compuestos sintetizados

Los compuestos que se presentan como finales se encuentran divididos en tres series (serie 1, 2 y 3) (Figura 7.1.).

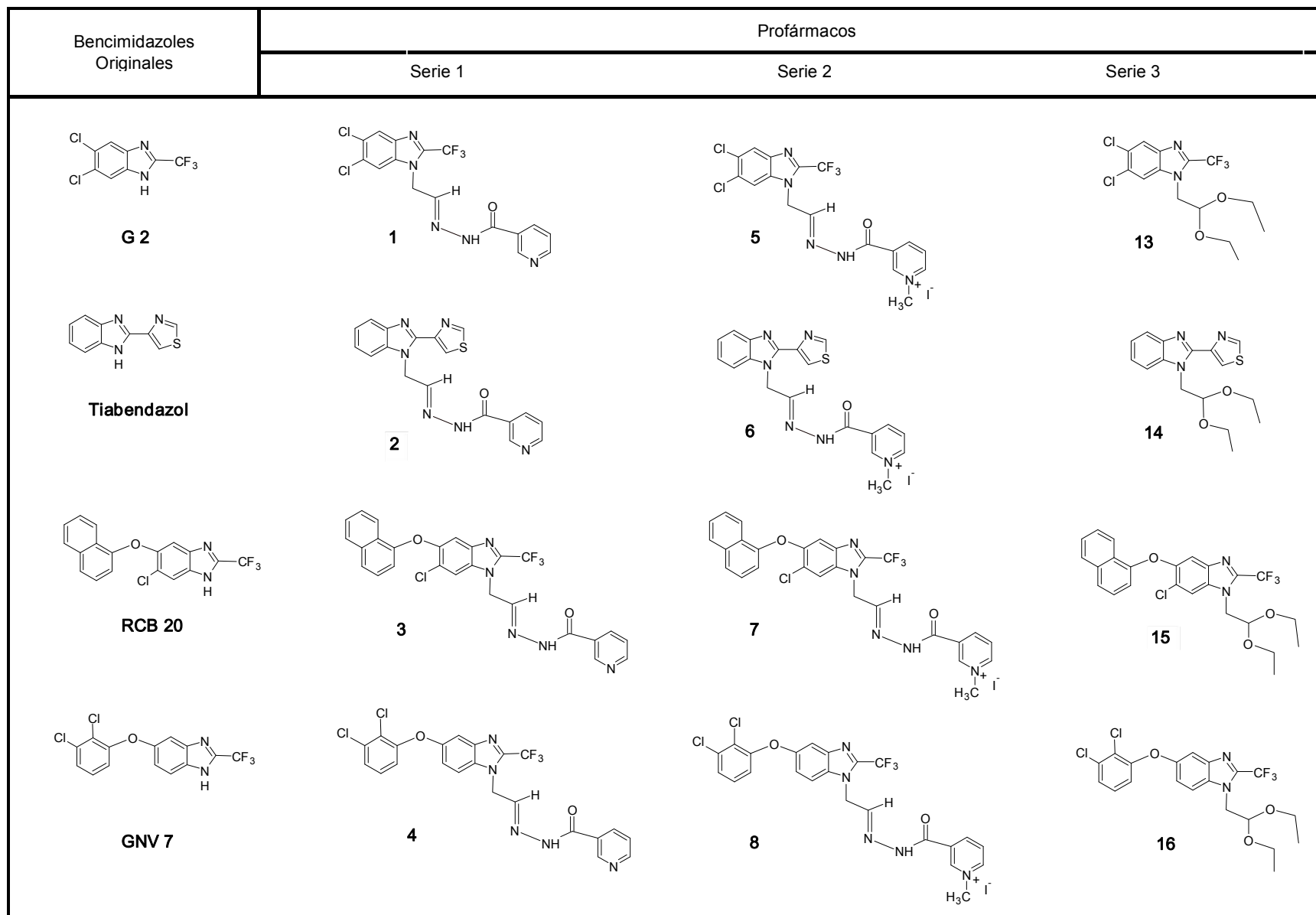
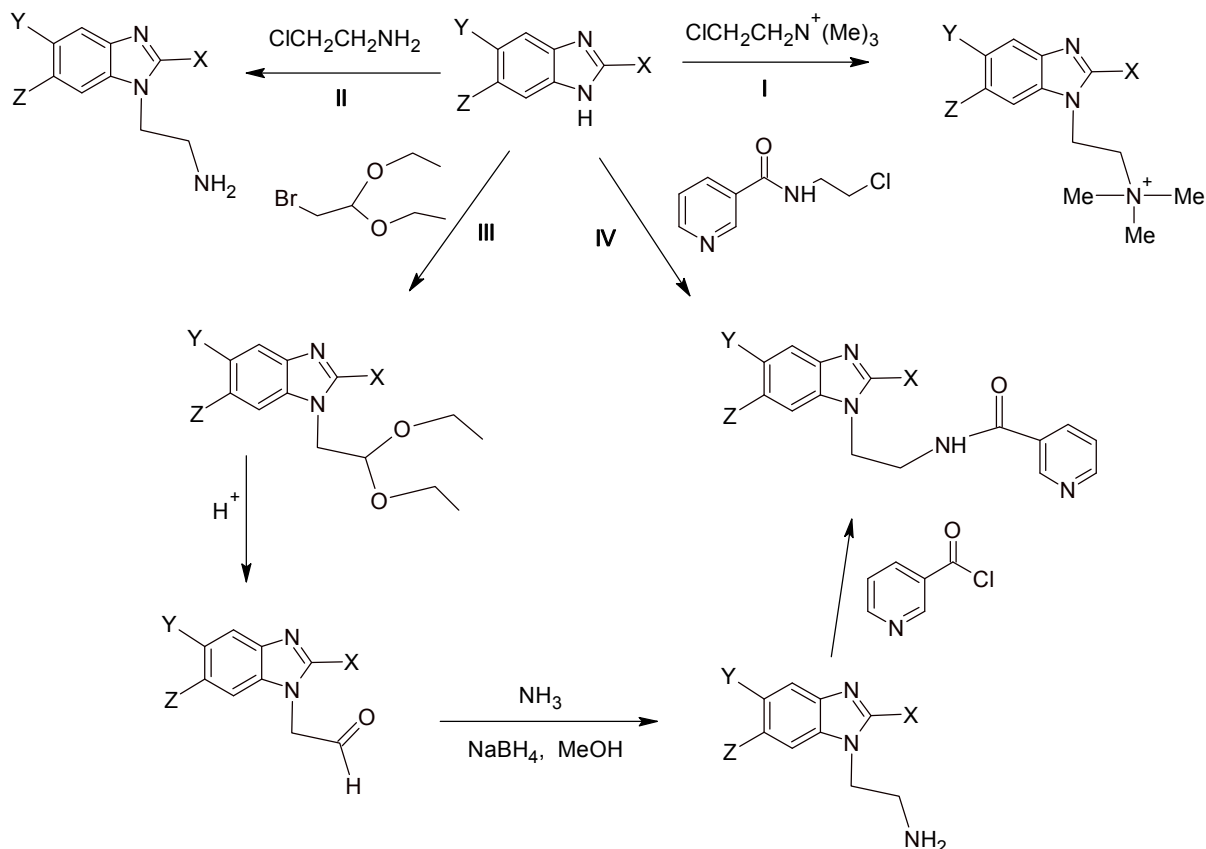


Figura 7.1. Compuestos sintetizados en este trabajo (series 1, 2 y 3)

7.3 Rutas sintéticas

A continuación en el Esquema 7.1. se presentan en forma resumida las rutas sintéticas planteadas originalmente para la síntesis de los profármacos de los bencimidazoles seleccionados (Esquema 7.1.).

Esquema 7.1. Rutas sintéticas planteadas originalmente para la síntesis de profármacos.



Inicialmente, se consideró la unión de un grupo amino a través de una cadena alquímica en posición 1 del bencimidazol, ya que los grupos amino se pueden protonar y formar clorhidratos. Posteriormente, se analizaron las propiedades de la nicotinamida y la hidrazida nicotínica y se decidió trabajar primero con la nicotinamida ya que como se menciona anteriormente este compuesto tiene la capacidad de formar sales cuaternarias y además tiene una amplia gama de actividades biológicas.

Desafortunadamente, no fue posible unir este compuesto a los bencimidazoles debido a la inestabilidad que presentaban los intermediarios. Con esto se optó por la nicotinhidrazida

que también se ha utilizado como medio de transporte de fármacos, con la cual se pudo completar la síntesis de los compuestos presentados en este trabajo.

En las rutas I y II se llevó a cabo la reacción de sustitución en DMF con carbonato de potasio, a 115 °C en presencia de yoduro de potasio como catalizador, sin observar avance de reacción, después de varias horas. En la ruta III se pudo obtener el producto de sustitución (acetal), desprotegiéndose con tribromuro de boro y obteniéndose el correspondiente aldehído, sin embargo la formación y reducción de la imina resultó en la formación de varios productos, de los cuales ninguno correspondió al producto de reducción de la imina.

Finalmente en la ruta IV se logró sintetizar la *N*-(2-cloroetil)nicotinamida poniéndola a reaccionar con el bencimidazol en diferentes condiciones, sin embargo no se pudo obtener el producto de sustitución en todos los casos debido a la rápida descomposición de este compuesto, aislándose el bencimidazol y el ácido nicotínico, proveniente de la hidrólisis de la amida

7.4. Síntesis y caracterización de los compuestos 13–16

Los datos espectroscópicos, estructura y nombre de los compuestos 13–16 se presentan en la Tabla 7.2.

Todas las rutas sintéticas planteadas originalmente involucraban la unión de un grupo hidrofílico en la posición *N*-1 del núcleo bencimidazólico; sin embargo, los bencimidazoles empleados en este trabajo resultaron ser muy poco reactivos como nucleófilos. Probablemente debido a la presencia del grupo trifluorometilo en posición 2 del bencimidazol.

Una ruta alterna para la sustitución en *N*-1 fue la formación del anión del bencimidazol con hidruro de sodio y posterior adición del electrofilo, este método también resultó inadecuado ya que no hubo reacción. Finalmente, se lograron obtener los productos de sustitución a alta temperatura (125 °C). Sin embargo, la sustitución se llevó a cabo en las posiciones *N*-1 y *N*-3. Hay pocos reportes de síntesis regioselectivas en bencimidazoles asimétricos; en la mayoría de los casos los sustituyentes en *N*-1 se introducen previos al cierre del anillo imidazólico del núcleo de bencimidazol debido a que es difícil controlar la regioselectividad.

El acetal **13** se obtuvo como sólido blanco cristalino de punto de fusión definido, mientras que los acetales **14–16** se obtuvieron como líquidos transparentes, ligeramente amarillos; se purificaron por cromatografía de columna flash empacada con gel de sílice y como fase móvil hexano ó mezcla de hexano/cloroformo 1:1. Originalmente, estos compuestos se utilizarían solo como intermediarios, pero debido a que mostraron alta estabilidad química se decidió presentarlos para su posterior evaluación biológica.

Los compuestos **13** y **14** se obtuvieron como un solo compuesto, mientras que los compuestos **15** y **16** se obtuvieron como una mezcla 1:1 de regioisómeros, productos de la sustitución en posiciones N-1 y N-3 del núcleo bencimidazólico.

Ambas mezclas de regioisómeros resultaron de difícil separación; sin embargo, se logró separar a los regioisómeros **15a** y **16a** (Esquema 6.5) de pureza suficiente para llevar a cabo la caracterización de las mezclas regioisoméricas. Tanto los compuestos **13** y **14**, como las mezclas regioisoméricas de los compuestos **15** y **16**, se obtuvieron puras de acuerdo a los datos espectroscópicos. Es importante mencionar que los regioisómeros separados sólo se emplearon para la caracterización de las mezclas de sus regioisómeros correspondientes.

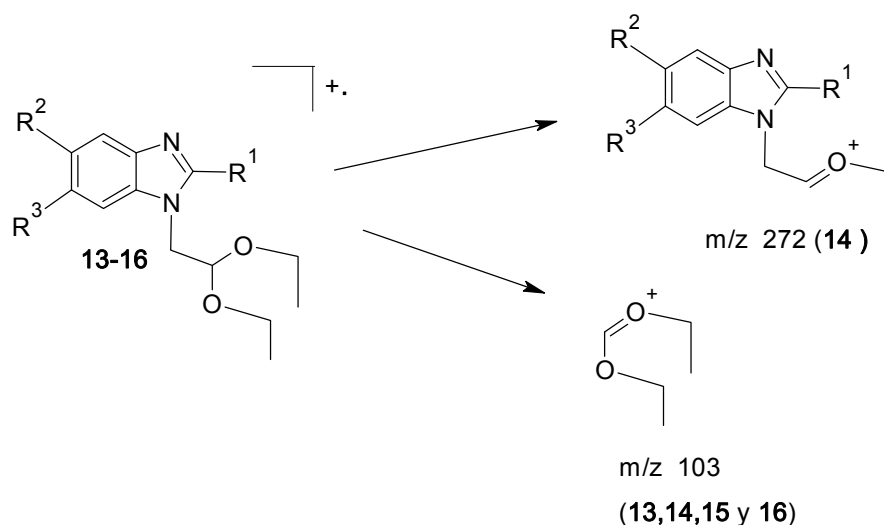
Las técnicas utilizadas para la caracterización de esta serie fueron espectrofotometría IR, espectrometría de masas y RMN ^1H (Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno)²⁶.

Los espectros de infrarrojo de los compuestos **13–16** muestran bandas características de la absorción del acetal de 1000 a 1250 cm^{-1} y también aparecen las absorciones características del enlace C-H en 2840 a 3000 cm^{-1} , común en compuestos con carbonos saturados sp^3 . Los espectros de masas de los compuestos **13–16** muestran el ion molecular correspondiente a cada compuesto como pico base, incluyendo el conjunto isotópico correspondiente a dos cloros en los compuestos **13** y **16**.

El compuesto **15** también muestra la contribución isotópica correspondiente a un átomo de cloro en la molécula. Un fragmento importante que aparece de manera exclusiva en los espectros de los cuatro compuestos es m/z 103 $[\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ resultante de la pérdida de la fracción del acetal en la molécula. No hay fragmentación significativa del núcleo

bencimidazólico. En el Esquema 7.2. se muestra algunas fragmentaciones comunes a los diferentes compuestos.

Esquema 7.2. Fragmentaciones observadas para los compuestos **13–16**



Se intentó la separación de las mezclas de regioisómeros **15** y **16** utilizando una columna abierta de gel de sílice y cloroformo o diclorometano como fases móviles. Cambios en las proporciones de la mezcla de elusión, por ejemplo disminución de polaridad con hexano resultaba en pérdida de resolución. Aún cuando la separación no fue del todo satisfactoria, se logró obtener **15a** y **16a** en cantidad suficiente para su caracterización. Los isómeros **15b** y **16b** no se pudieron obtener puros.

En la Figura 7.2. se presentan las asignaciones de desplazamientos químicos para el compuesto **16a**. La caracterización de los demás acetales se llevó a cabo en forma similar.

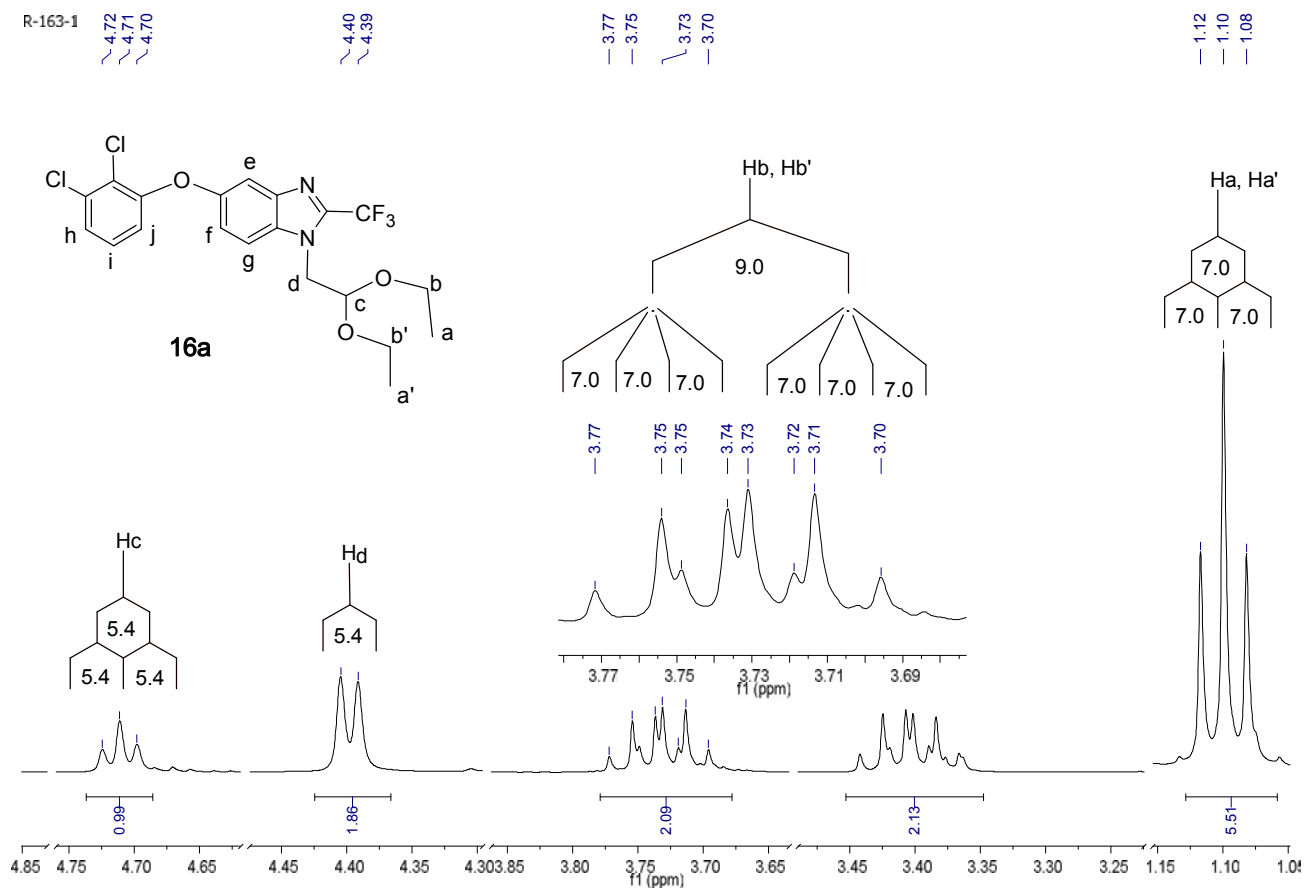


Figura 7.2. Asignación de los protones alifáticos para 16a

En primer lugar se observa la señal para Ha y Ha' como un triplete (1.10 ppm $J = 7.0$ Hz, 6H), enseguida aparece Hb y Hb' como dobles de cuartetos (3.73 ppm y 3.40 ppm $J_1 = 9.0$ Hz y $J_2 = 7.0$ Hz, 4H). Esto probablemente debido a que son hidrógenos enantiotopicos por estar unidos a un grupo que carece de simetría. El Hc aparece como un triplete (4.71 ppm $J = 5.4$ Hz) y Hd aparece como un doblete (4.39 ppm $J = 5.4$ Hz). En la Figura 7.3. se presenta la asignación de protones aromáticos.

Para iniciar la asignación de los protones aromáticos primero se identificaron los protones Hh, Hi y Hj ya que estarían relacionados por una constante *orto* y una *para*. Esto en principio no se deberá observar para los demás protones, excepto para Hf el cual se identificó con un experimento NOE diferencial. Los protones se identificaron como sigue: Hj (6.82 ppm) aparece como doble de dobles debido a $(H_i + 1)(H_h + 1) = 4$ con $J_1 = 8.2$ Hz y $J_2 = 1.5$ Hz, Hh 7.24 ppm como doble de doble debido a $(H_i + 1)(H_j + 1) = 4$ con $J_1 = 8.1$

H_z y $J_2 = 1.5$ Hz ambas constantes son similares a las reportadas para acoplamiento orto y meta.

H_i (7.11 ppm) aparece como un triplete ($H_h + H_j + 1$) = 3 con $J = 8.2$ Hz debido a que ambas constantes de acoplamiento de H_i con H_h y H_j son muy parecidas, obteniéndose un triplete en vez del doble de dobles esperado.

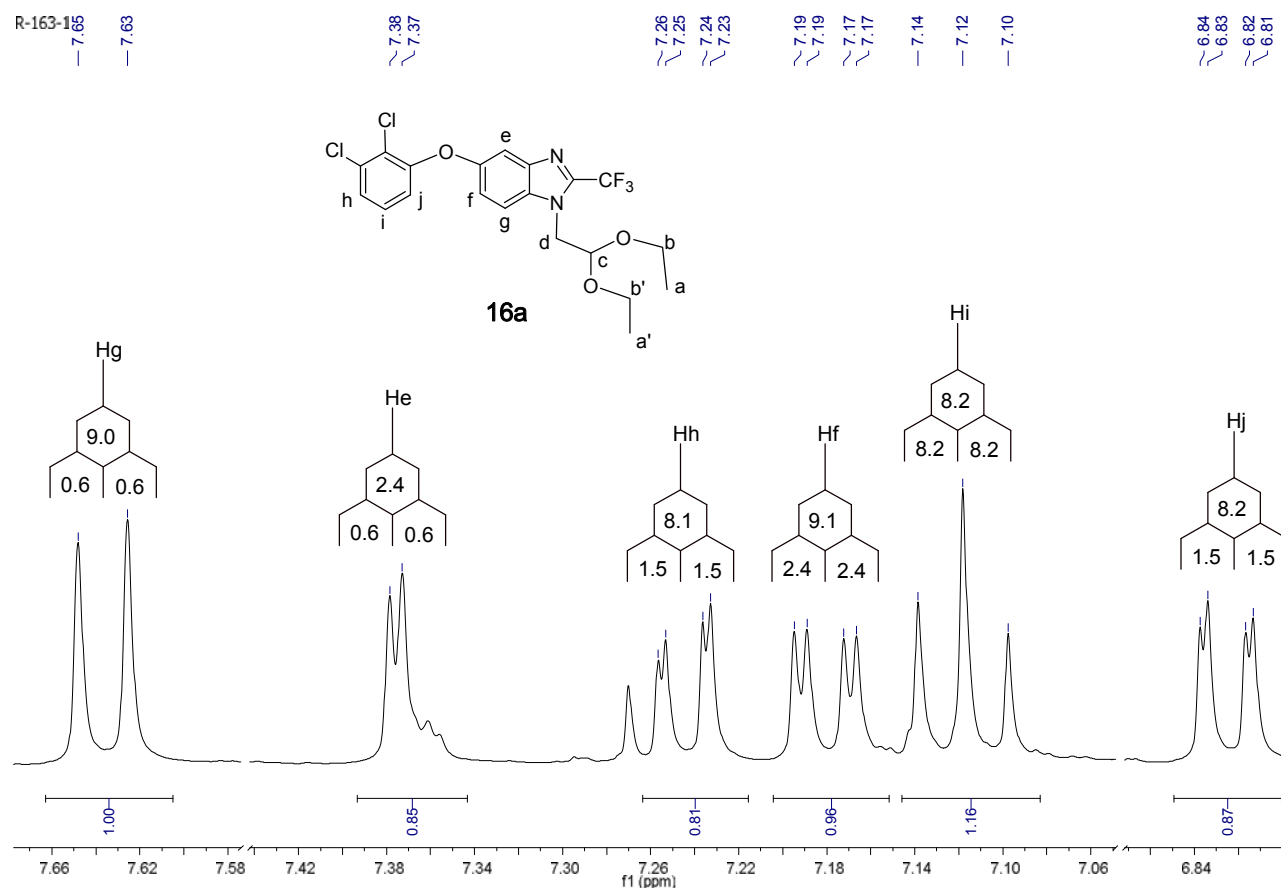


Figura 7.3. Asignación de los protones aromáticos para 16a con constantes de acoplamiento.

H_f (7.18 ppm) aparece como un doble de dobles debido a $(H_g + 1)(H_e + 1) = 4$ con $J_1 = 9.1$ Hz y $J_2 = 2.4$ Hz, se identifica fácilmente al observar el desplazamiento de H_e (7.37 ppm) el cual aparece como un doble de doble debido a $(H_f + 1)(H_g + 1) = 4$ con $J_1 = 2.4$ Hz y $J_2 = 0.6$ Hz, si se observa la J_2 de H_f es igual a la J_1 de H_e.

Finalmente, H_g (7.63 ppm) se observa como un doble de dobles debido a $(H_f + 1)(H_e + 1) = 4$ con $J_1 = 9.0$ Hz y $J_2 = 0.6$ Hz, constantes resultantes del acoplamiento con H_f y H_e, respectivamente.

Para establecer que estos datos son del isómero **16a**, se realizó un NOE diferencial. En este experimento se irradió la señal de un protón específico, en este caso Hd y se registró el espectro de hidrógeno; posteriormente, este nuevo registro se sustrae del inicial y el espectro que se generó se presenta en la Figura 7.4.

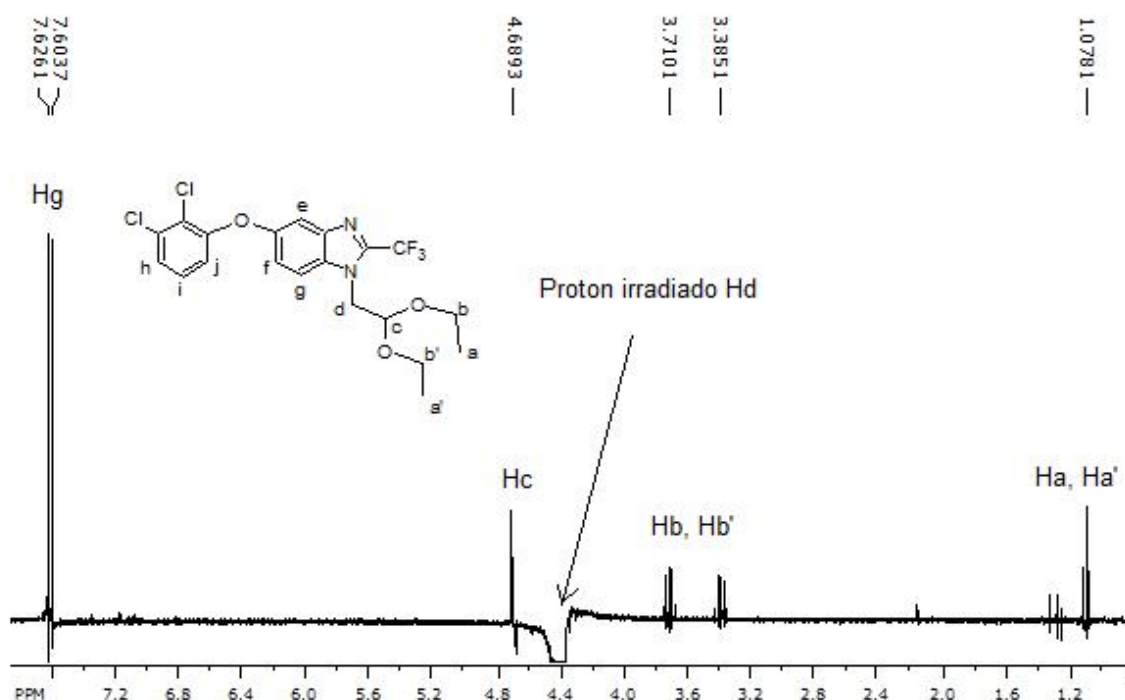


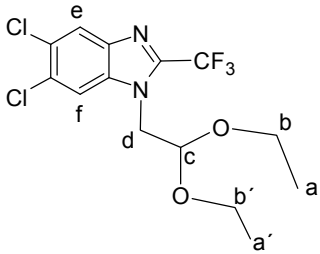
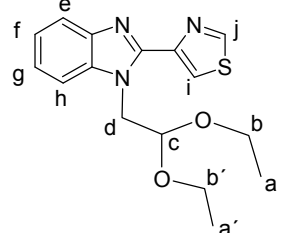
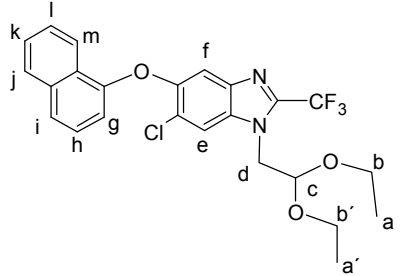
Figura 7.4. Experimento NOE diferencial para el compuesto **16a**.

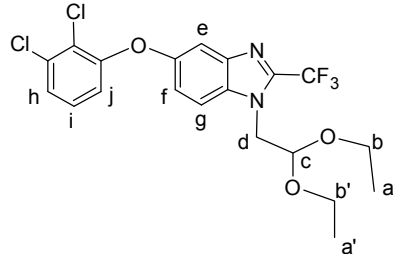
En este espectro se pueden observar las señales que se incrementan, lo cual es indicativo de cercanía con el protón irradiado. En este caso la señal de 7.62 ppm es la de mayor intensidad y se deduce que el hidrógeno Hd está cercano con Hg, como un doble de dobles con $J_1 = 9.1$ Hz y $J_2 = 0.8$ Hz; constantes de acoplamiento similares a las obtenidas para Hg en el espectro original.

Es importante mencionar que si se tratara del isómero **16b**, la señal que se incrementaría sería la de He, la cual también es un doble de dobles pero con valor de desplazamiento y constantes de acoplamiento diferentes ($J_1 = 2.4$ Hz y $J_2 = 0.6$ Hz). Por lo tanto la asignación es inequívoca. Este mismo proceso se llevó a cabo para establecer la

estructura del isómero **15a**. Con esto se deduce que las estructuras de **15b** y **16b** corresponden al producto de sustitución en el N3 del bencimidazol de partida.

Tabla 7.2. Datos espectroscópicos de compuestos **13–16**.

Compuesto	Espectroscopia
 <p>5,6-dicloro-1-(2,2-dietoxietil)-2-(trifluorometil)-1<i>H</i>-bencimidazol (13)</p>	<p>EM-[FAB(+)] m/z 371 (M + H), m/z 373 (M + 2 + H), m/z 375 (M + 4 + H), m/z 103 [C₅H₁₁O₂]⁺</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1078, 1121, 1181, 1216, 1277 cm⁻¹ C-O-C, 2882, 2935, 2978 cm⁻¹ C-H</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.11 [Ha,Ha' (t, 6H, J = 7.0 Hz)], 3.42, 3.74 [Hb,Hb' (m, 4H, J1 = 9.1 Hz, J2 = 7.1 Hz)], 4.68 [Hc (t, 1H, J = 5.3 Hz)], 4.35 [Hd (d, 2H, J = 5.3 Hz)], 7.91 [He (s, 1H)], 7.81 [Hf, (s, 1H)]</p>
 <p>1-(2,2-dietoxietil)-2-(1,3-tiazol-4-il)-1<i>H</i>-bencimidazol (14)</p>	<p>EM-[FAB(+)] m/z 318 (M + H), m/z 320 (M + 2 + H), m/z 103 [C₅H₁₁O₂]⁺</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1062, 1128 cm⁻¹ C-O-C, 1307,1405 cm⁻¹ C=C, C=N, 2881, 2975 cm⁻¹ C-H</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃): δ 0.98 [Ha,Ha' (t, 6H, J = 7.0 Hz)], 3.32, 3.62 [Hb,Hb' (m, 4H, J1 = 9.0 Hz, J2 = 7.0 Hz)], 4.87 [Hc (t, 1H, J = 5.2 Hz)], 4.73 [Hd (d, 2H, J = 5.4 Hz)], 7.53 [He (m, 1H)], 7.22 [Hf,Hg, (m, 2H)], 7.71 [Hh, (m, 1H)], 8.27 [Hi, (dd,1H J1 = 2.2 Hz, J2 = 0.5 Hz)], 8.84 [Hj (dd, 1H, J1 = 2.2 Hz, J2 = 0.8 Hz)]</p>
 <p>6-cloro-1-(2,2-dietoxietil)-5-(1-naftiloxi)-2-(trifluorometil)-1<i>H</i>-bencimidazol (15a)</p>	<p>EM-[FAB(+)] m/z 478(M), m/z 480 (M + 2), m/z 103 [C₅H₁₁O₂]⁺</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1075, 1126, 1183, 1264 cm⁻¹ C-O-C, 1392,1445, 1467 cm⁻¹ C=C, C=N, 2897, 2930, 2977 cm⁻¹ C-H</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.14 [Ha,Ha' (t, 6H, J = 7.0 Hz)], 3.44, 3.76 [Hb,Hb' (m, 4H, J1 = 9.2 Hz, J2 = 7.0 Hz)], 4.70 [Hc (t, 1H, J = 5.2 Hz)], 4.37 [Hd (d, 2H, J = 5.2 Hz)], 7.85 [He (s, 1H)], 7.43 [Hf, (s, 1H)], 6.77 [Hg, (dd, 1H, J1 = 7.5 Hz, J2 = 0.5 Hz)], 7.33 [Hh, (t,1H J = 8.1 Hz)], 7.61 [Hi (d, 1H, J = 8.3 Hz)], 7.87 [Hj (m, 1H)], 7.52 [Hk, Hl (m, 2H)], 8.27 [Hm (m, 1H)]</p> <p>NOE: Hd-He, Hd-Hc, Hd-Hb, Hd-Ha</p>

 <p>5-(2,3-diclorofenoxi)-1-(2,2-dietoxietil)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol (16a)</p>	<p>EM-[FAB(+)] m/z 463(M + H), m/z 465 (M + 2 + H), m/z 467 (M + 4 + H), m/z 103 [C₅H₁₁O₂]⁺</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1069, 1127, 1178, 1260 cm⁻¹ C-O-C, 1448, 1467, 1484, 1575 cm⁻¹ C=C, C=N, 2884, 2932, 2979 cm⁻¹ C-H</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.10 [Ha,Ha' (t, 6H, J = 7.04 Hz)], 3.40, 3.73 [Hb,Hb' (m, 4H, J1 = 9.0 Hz, J2 = 7.0 Hz)], 4.71 [Hc (t, 1H, J = 5.4)], 4.39 [Hd (d, 2H, J = 5.4 Hz)], 7.37 [He (dd, 1H, J1 = 2.4 Hz, J2 = 0.6Hz)], 7.18 [Hf, (dd, 1H, J1 = 9.1 Hz, J2 = 2.4 Hz)], 7.63 [Hg, (dd, 1H, J1 = 9.0 Hz, J2 = 0.6 Hz)], 7.24 [Hh, (dd, 1H, J1 = 8.1 Hz, J2 = 1.5 Hz)], 7.11 [Hi, (t, 1H, J = 8.2 Hz)], 6.82 [Hj (dd, 1H, J1 = 8.1 Hz, J2 = 1.5 Hz)], 7.52 [Hk, Hl (m, 2H)], 8.27 [Hm (m, 1H)]</p> <p>NOE: Hd-Hg, Hd-Hc, Hd-Hb, Hd-Ha</p>
---	--

Los espectros de **15a**, **16a** y los espectros de las mezclas de regioisómeros **15** y **16** se pueden consultar en el Apéndice III

7.5. Síntesis y caracterización de los compuestos 17–20

Esta serie de compuestos se obtuvo a partir de la desprotección de los respectivos acetales **13–16**. Originalmente, se probaron diferentes métodos de desprotección, tales como yodo en acetona²⁷, utilizando como catalizador SiO₂-HClO₄,²⁸ HCl/H₂O/EtOH 1:1:1. Sin embargo, estos no funcionaron para los acetales provenientes de benzimidazoles sustituidos con un grupo trifluorometilo en posición 2.

Los acetales **13**, **15** y **16** se lograron desproteger con una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano, utilizando cuatro equivalentes del reactivo. Los rendimientos no se pudieron obtener de manera exacta ya que los aldehídos obtenidos resultaron ser muy inestables y presentaron productos de descomposición. Esto dificultó su purificación y caracterización, por lo que solamente se extrajeron con cloroformo y posteriormente se sometieron a la siguiente reacción.

Una ruta alterna para desproteger los acetales **13** y **15** es usando cinco equivalentes de ácido trifluoroacético concentrado, a temperatura ambiente durante 5 días. Sin embargo, la desprotección fue demasiado lenta con esta cantidad de ácido. El acetal proveniente del tiabendazol sólo se pudo desproteger con una mezcla de HCl/H₂O/EtOH 1:1:1 a 55 °C

durante 5 días con rendimiento similar a los demás acetales (rendimientos calculados mayores de 100% debido a subproductos)

7.6. Síntesis y caracterización de los compuestos 1–4

Los compuestos 1–4 se obtuvieron a partir de la reacción del aldehído correspondiente con nicotinhidrazida en metanol a diferentes temperaturas y utilizando ácido acético como catalizador. La reacción para la síntesis de 1 y 2 ocurrió en 1.5 horas en condiciones de reflujo, precipitando el compuesto del medio de reacción. La síntesis de 3 y 4 ocurrió de manera más lenta, de 3 a 4 horas a 55 °C. Temperaturas mayores aceleraban la reacción, sin embargo los compuestos presentaban productos de descomposición.

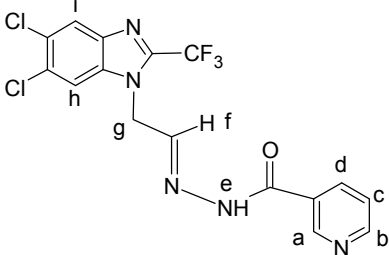
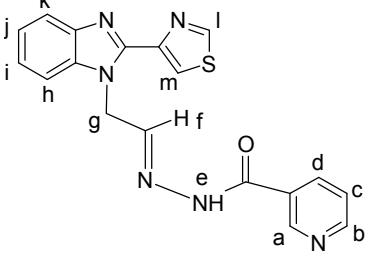
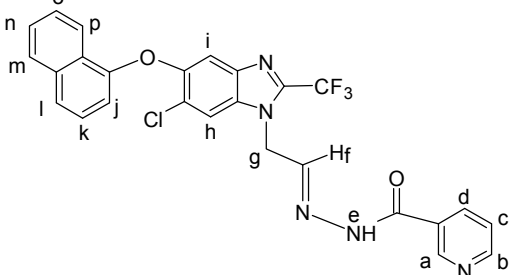
La purificación de 1 y 2 se realizó por recristalización, los compuestos 4 y 5 resultaron ser inestables en disolventes orgánicos a altas temperaturas, por lo que se purificaron extrayéndolos con éter isopropílico y posterior precipitación de hexano, método que resultó efectivo. Sin embargo, los compuestos retuvieron una pequeña cantidad de éter isopropílico, el cual no se pudo eliminar fácilmente.

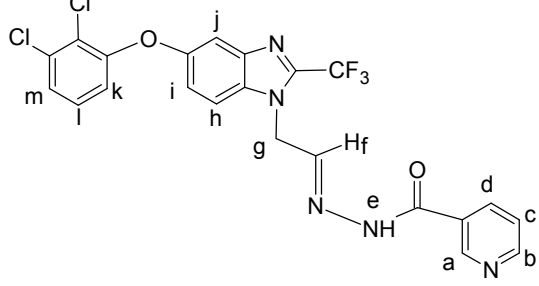
La cantidad calculada con base a la relación de áreas en el espectro de resonancia fue del 2% de éter isopropílico. También resultaron ser higroscópicos al presentar 2 % de agua, calculado del espectro de resonancia. A continuación, se presenta el análisis elemental de esta serie de compuestos donde se puede ver que tienen una pureza aceptable. (Tabla 7.3).

Tabla 7.3 Análisis elemental de compuestos 1–4

Análisis elemental	Compuesto 1		Compuesto 2	
	% Teórico	% Exp.	% Teórico	% Exp.
Carbono	46.00	46.95	59.66	58.93
Hidrogeno	2.40	2.10	3.86	3.95
Nitrógeno	16.80	16.60	23.20	23.08
Azufre	0.00	0.00	8.83	8.77
Análisis elemental	Compuesto 3		Compuesto 4	
	% Teórico	% Exp.	% Teórico	% Exp.
Carbono	59.61	57.89	52.00	51.77
Hidrogeno	3.27	3.42	2.70	3.37
Nitrógeno	13.37	12.09	13.70	12.86

Tabla 7.4 Estructura y datos espectroscópicos de los compuestos 1–4

Compuesto	Espectroscopia
 <p><i>N</i>-{(<i>1E</i>)-2-[5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il]etilideno}nicotinhidrazida (1)</p>	<p>EM-[FAB(+)] <i>m/z</i> 416 (M + H), <i>m/z</i> 418 (M + H + 2), <i>m/z</i> 420 (M + H + 4), <i>m/z</i> 57 [C₂H₅N₂]⁺</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1664 cm⁻¹ C=O, 3067, 3205 cm⁻¹ =C-H, 3435 cm⁻¹ N-H</p> <p>RMN ¹H (DMSO): δ 8.92 [Ha, (s, 1H)], 8.69 [Hb (d, 1H, <i>J</i>1 = 3.8 Hz)], 7.47 [Hc (dd, 1H, <i>J</i>1 = 8.1 Hz, <i>J</i>2 = 5.2 Hz)], 8.10 [Hd (sa, 1H)], 11.85 [He (s, 1H)], 8.01 [Hf, (sa, 1H)], 5.37 [Hg, (sa, 1H)], 8.24 [Hh, (s, 1H)], 8.17 [Hi, (s, 1H)],</p> <p>COSY: Hb-Hc, Hc-Hd, Hf-Hg,</p> <p>NOESY He-Ha, He-Hd, Hf-Hg, Hf-He, Hg-Hh</p> <p>Relación de rotámeros 3:1</p>
 <p><i>N</i>-{(<i>1E</i>)-2-[2-(1,3-tiazol-4-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il]etilideno}nicotinhidrazida (2)</p>	<p>EM-[FAB(+)] <i>m/z</i> 363 (M + H), <i>m/z</i> 365 (M + H + 2)</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1666 cm⁻¹ C=O, 3023, 3130, 3189 cm⁻¹ =C-H, 3481 cm⁻¹ N-H</p> <p>RMN ¹H (DMSO): δ 8.93 [Ha, (s, 1H)], 8.68 [Hb (dd, 1H, <i>J</i>1 = 4.7 Hz, <i>J</i>2 = 1.0 Hz)], 7.47 [Hc (dd, 1H, <i>J</i>1 = 8.0 Hz, <i>J</i>2 = 4.8 Hz)], 8.13 [Hd (dt, 1H, <i>J</i>1 = 8.0 Hz, <i>J</i>2 = 1.8 Hz)], 11.77 [He (s, 1H)], 8.01 [Hf, (t, 1H <i>J</i> = 4.6 Hz)], 4.65 [Hg, (d, 1H, <i>J</i> = 4.4 Hz)], 7.70 [Hh, (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz)], 7.28 [Hi, Hj (m, 2H)], 7.62 [Hk, (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz)], 9.36 [Hl, (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz)], 8.56 [Hm, (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz)]</p> <p>Relación de rotámeros 5:1</p>
 <p><i>N</i>-{(<i>1E</i>)-2-[6-cloro-5-(1-naftiloxi)-2-(trifluorometil)-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il]etilideno}nicotinhidrazida (3)</p>	<p>EM-[FAB(+)] <i>m/z</i> 523 (M), <i>m/z</i> 524 (M + H), <i>m/z</i> 526 (M + H + 2), <i>m/z</i> 57 [C₂H₅N₂]⁺, <i>m/z</i> 106 [C₆H₄NO]⁺</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1667 cm⁻¹ C=O, 3056 3211 cm⁻¹ =C-H, 3422 cm⁻¹ N-H</p> <p>RMN ¹H (DMSO): δ 6.75-8.96 [Ha, Hb, Hc, Hd, Hf, Hh, Hi, Hj, Hk, Hl, Hm, Hn, Ho, Hp (m, 14H)], 10.69 [He (sa, 1H)], 4.98, 5.11 [Hg, (sa, 2H)]</p> <p>Datos de mezcla de regioisómeros</p>

 <p><i>N</i>-{(1<i>E</i>)-2-[5-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il]etilideno}nicotinhidrazida (4)</p>	<p>EM-[FAB(+)] <i>m/z</i> 508 (M + H), <i>m/z</i> 510 (M + H + 2), <i>m/z</i> 512 (M + H + 4), <i>m/z</i> 57 [C₂H₅N₂]⁺, <i>m/z</i> 106 [C₆H₄NO]⁺</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1667 cm⁻¹ C=O, 3062 3207 cm⁻¹ =C-H, 3419 cm⁻¹ N-H</p> <p>RMN ¹H (DMSO): δ 6.80-9.00 [Ha, Hb, Hc, Hd, Hf, Hh, Hi, Hj, Hk, Hl, Hm (m, 11H)], 10.93 [He (sa, 1H)], 5.13 [Hg, (sa, 2H)]</p> <p>Datos de mezcla de regioisómeros</p>
---	---

Los cuatro compuestos mostraron un rotámero proveniente del grupo funcional amida, en diferentes proporciones. Más adelante se discutirá la estereoquímica y las proporciones de estos rotámeros. Los datos de RMN corresponden al rotámero mayoritario.

Los datos de IR y espectrometría de masas corresponden a las mezclas regioisoméricas. La información más importante de los datos de IR son las bandas características del grupo funcional amida, que son cerca de 1680 cm⁻¹ debidos a la absorción del enlace C=O; otra banda característica es la de 3400 cm⁻¹ debida al estiramiento del enlace N-H. También aparecen bandas características del estiramiento del enlace =C-H a 3000-3200 cm⁻¹

Los espectros de masas de los compuestos muestran el ión molecular correspondiente a cada compuesto, junto con los conjuntos isotópicos de los derivados que contienen cloro. En el Esquema 7.3. se muestran las únicas fragmentaciones que se pueden identificar; la mayoría de los fragmentos corresponden a la matriz utilizada en masas.

Para la discusión sobre los espectros de RMN de estos compuestos, utilizaremos al compuesto **2** y a un regioisómero sintetizado del compuesto **16a**, este corresponde al compuesto **4a** y es representativo de la mezcla de regioisómeros **4**.

La Figura 7.5 muestra el espectro de **2**, en donde se puede observar la asignación de los protones He y Hg en 11.77 ppm y 4.65 ppm, respectivamente. El protón Hg se intercambia rápidamente al adicionar agua deuterada. Para Hg se observa un doblete con *J* = 4.4 Hz.

Esquema 7.3. Fragmentaciones comunes de los compuestos 1-4

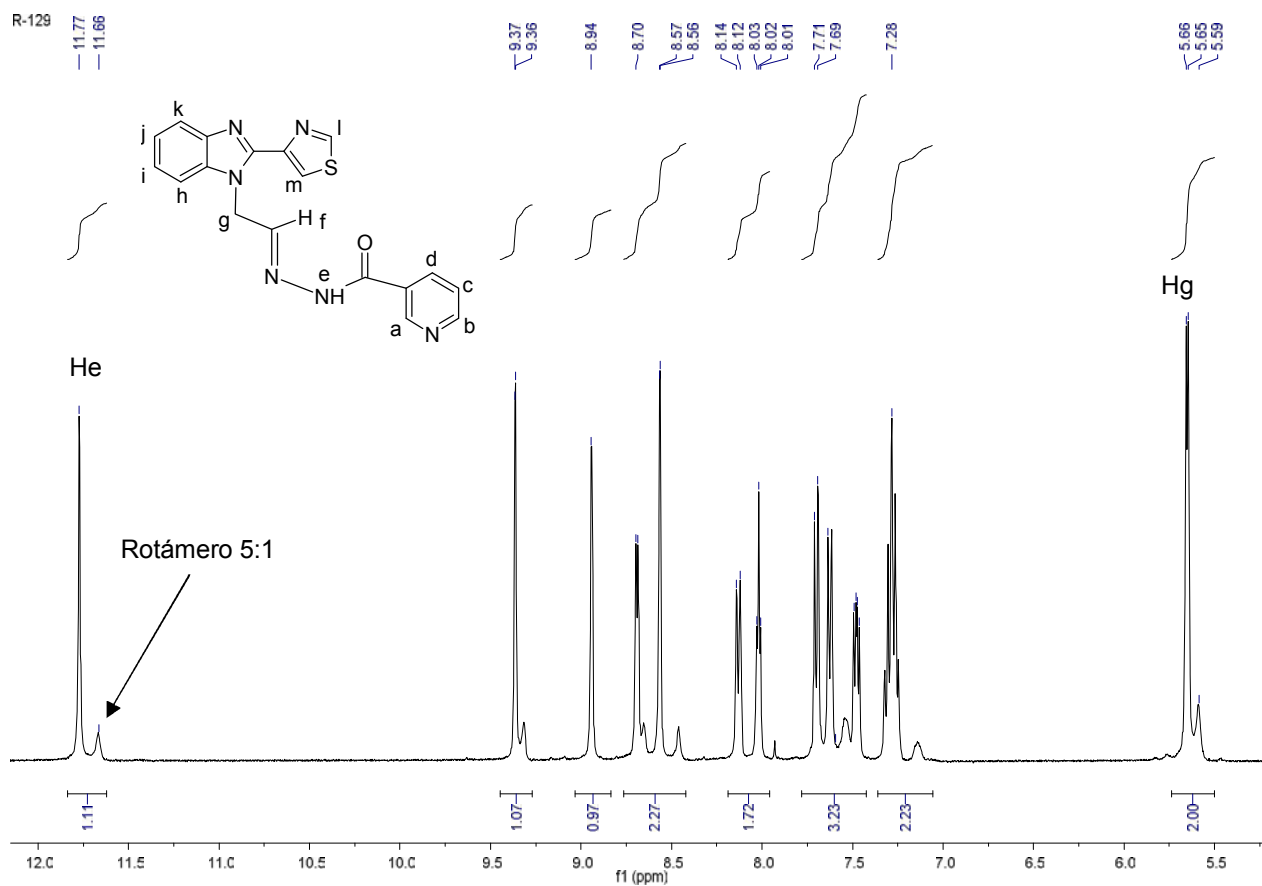
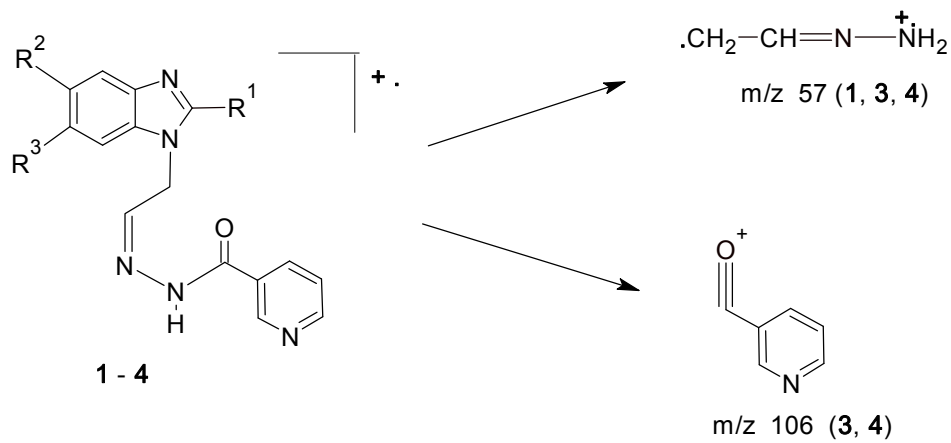


Figura 7.5 Espectro de RMN ^1H del compuesto 2

También se puede observar en la Figura 7.5, la presencia de los dos rotámeros, en proporciones 5:1. Es importante mencionar que inicialmente se sugirió la formación de isómeros geométricos, debido al grupo funcional hidrazona; sin embargo un intento de isomerización con luz durante una semana no produjo cambio alguno en la proporción de las señales observadas. Por ello se sugirió que desde el inicio se obtuvo únicamente el isomero *E*, el termodinámicamente más estable.

Se realizó un experimento NOESY para verificar la estereoquímica del compuesto **1**, observándose interacciones importantes que sugieren una configuración *E*, sin embargo la estereoquímica de los rotámeros no se pudo definir completamente. En la sección 7.8 se discute el espectro NOESY del compuesto **1**.

La Figura 7.6 muestra la asignación de los protones aromáticos del compuesto **2**, para la asignación primero se identifican los protones que salen a altas frecuencias y sus constantes de acoplamiento, considerando la presencia de heteroátomos en las moléculas. La presencia de un anillo de tiazol en la molécula es fácilmente identificable debido a la presencia de dos señales dobles con $J = 1.8$ Hz acorde con las reportadas en este tipo de compuestos, Hl corresponde a la señal de 9.36 ppm debido al efecto del nitrógeno vecino y Hm en 8.56 ppm, menos desplazado debido al azufre vecino.

El anillo de piridina también se identifica fácilmente ya que se observan Ha (8.93 ppm) como singulete desplazado a altas frecuencias debido a la presencia del nitrógeno y el grupo carbonilo de la amida, en seguida aparece el protón Hb (8.68 ppm) como doble de doble con $J_1 = 4.7$ Hz y $J_2 = 1.0$ Hz, resultantes del acoplamiento con Hc y Hd respectivamente.

El protón Hc (7.47 ppm) aparece como un doble de doble con $J_1 = 8.0$ Hz y $J_2 = 4.8$ Hz característicamente el más desplazado a bajas frecuencias, debido a efectos mesoméricos (mayor densidad electrónica). Hd (8.13 ppm) aparece como un doble de triples, con $J_1 = 8.0$ Hz y $J_2 = 1.8$ Hz probablemente debido a que las constantes de acoplamiento con Ha y Hb son muy similares. El protón Hf (8.01 ppm) aparece como un triplete de $J = 4.6$ Hz constante que concuerda con la obtenida para Hg.

Hh y Hk se observan como dobletes en 7.62 ppm y 7.70 ppm con $J = 7.6$ Hz y $J = 7.6$ Hz respectivamente, características de acoplamiento orto en anillos aromáticos. Finalmente, los protones Hi y Hj aparecen como un multiplete en 7.28 ppm.

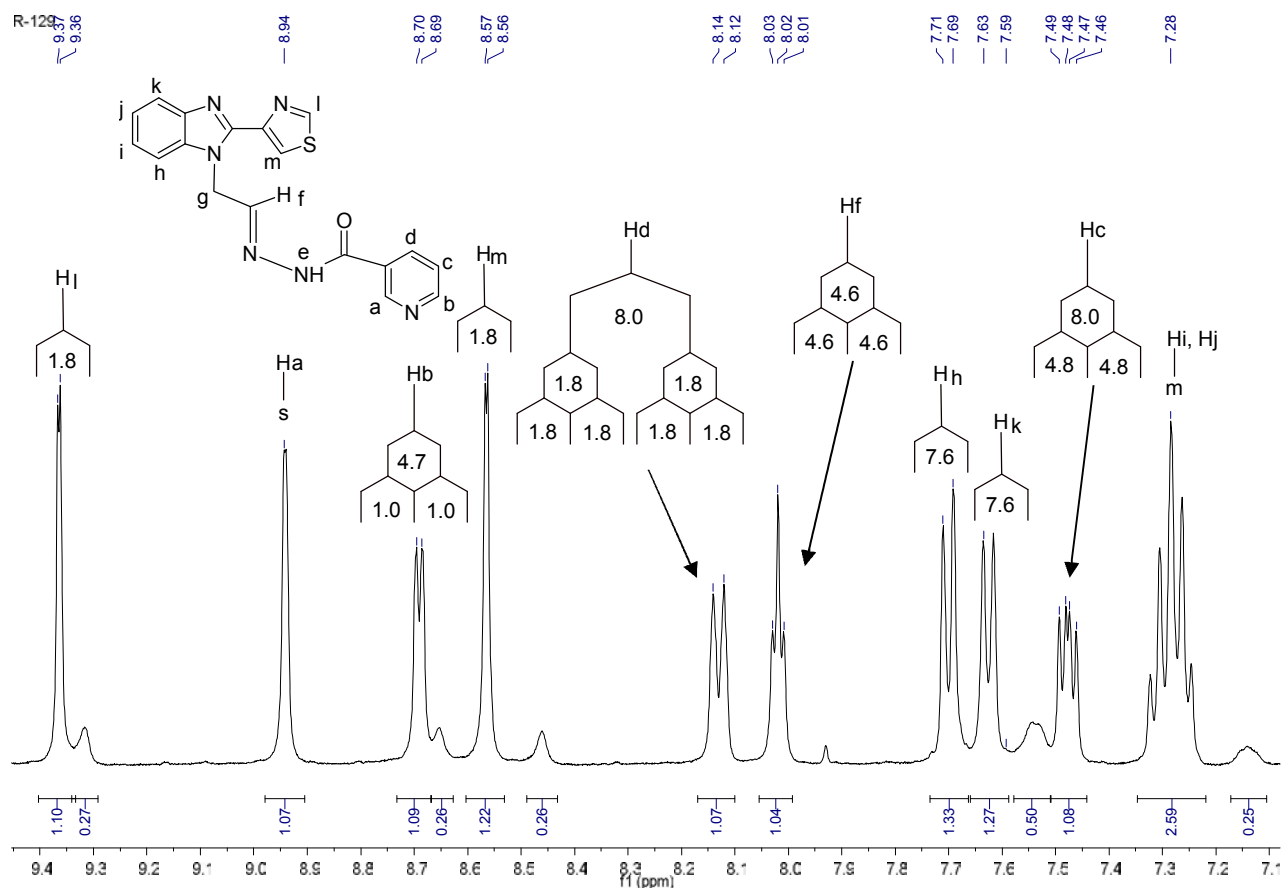


Figura 7.6. Asignación de los protones aromáticos para el compuesto **2** con constantes de acoplamiento.

Finalmente, en la Figura 7.7. se muestra el espectro de RMN ^1H del compuesto **4a** en donde se puede observar que los protones cercanos al grupo funcional amida (He, Ha, Hb, Hd, Hf, Hh y Hc) aparecen como señales anchas, y donde He y Ha aparecen como señales dobles, esto puede ser debido a la rotación lenta del grupo funcional amida. El tamaño de la molécula probablemente no permite la rotación de toda la molécula como en el compuesto anterior. Incluso los protones Hm, Hi y Hk aparecen como señales bien definidas con constantes de acoplamiento *orto* y *meta*.

Las asignaciones se hicieron considerando principalmente los valores de desplazamiento químico y utilizando el experimento COSY (Figura 7.8). En este último aparecen las correlaciones más importantes para la asignación, las del anillo de piridina que son bc y cd, la correlación de fg y por último ih y kl que se observan con dificultad, pero permiten hacer la asignación. La consideración más importante para determinar la correlación entre Hk y Hl son sus desplazamientos químicos y multiplicidad; Hk aparece como un doble de dobles con $J_1 = 8.0$ Hz y $J_2 = 1.3$ Hz, con esto se identificó a Hm para el cual se repiten estos valores de constante de acoplamiento. Ninguno de los demás protones mostró constantes de acoplamiento definidas.

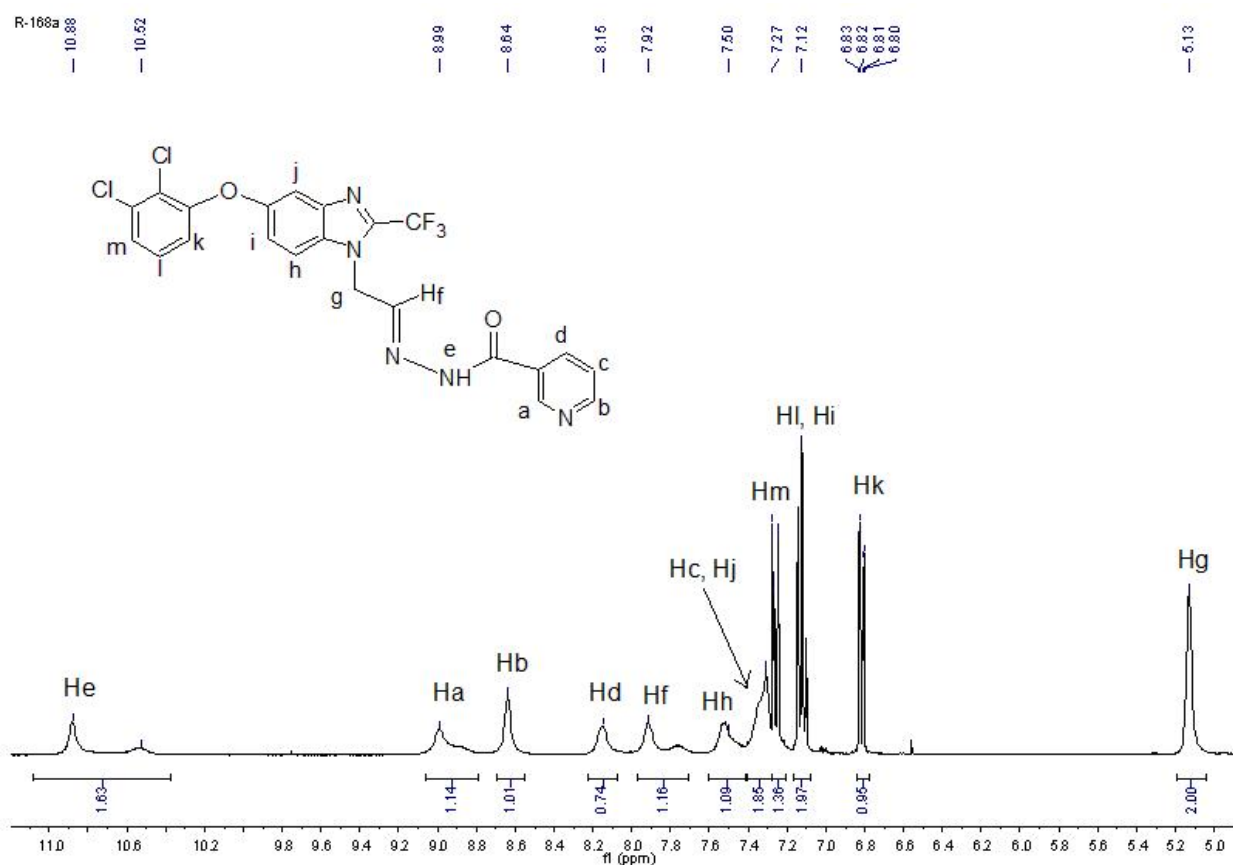


Figura 7.7. Asignación de desplazamientos químicos del compuesto 4a

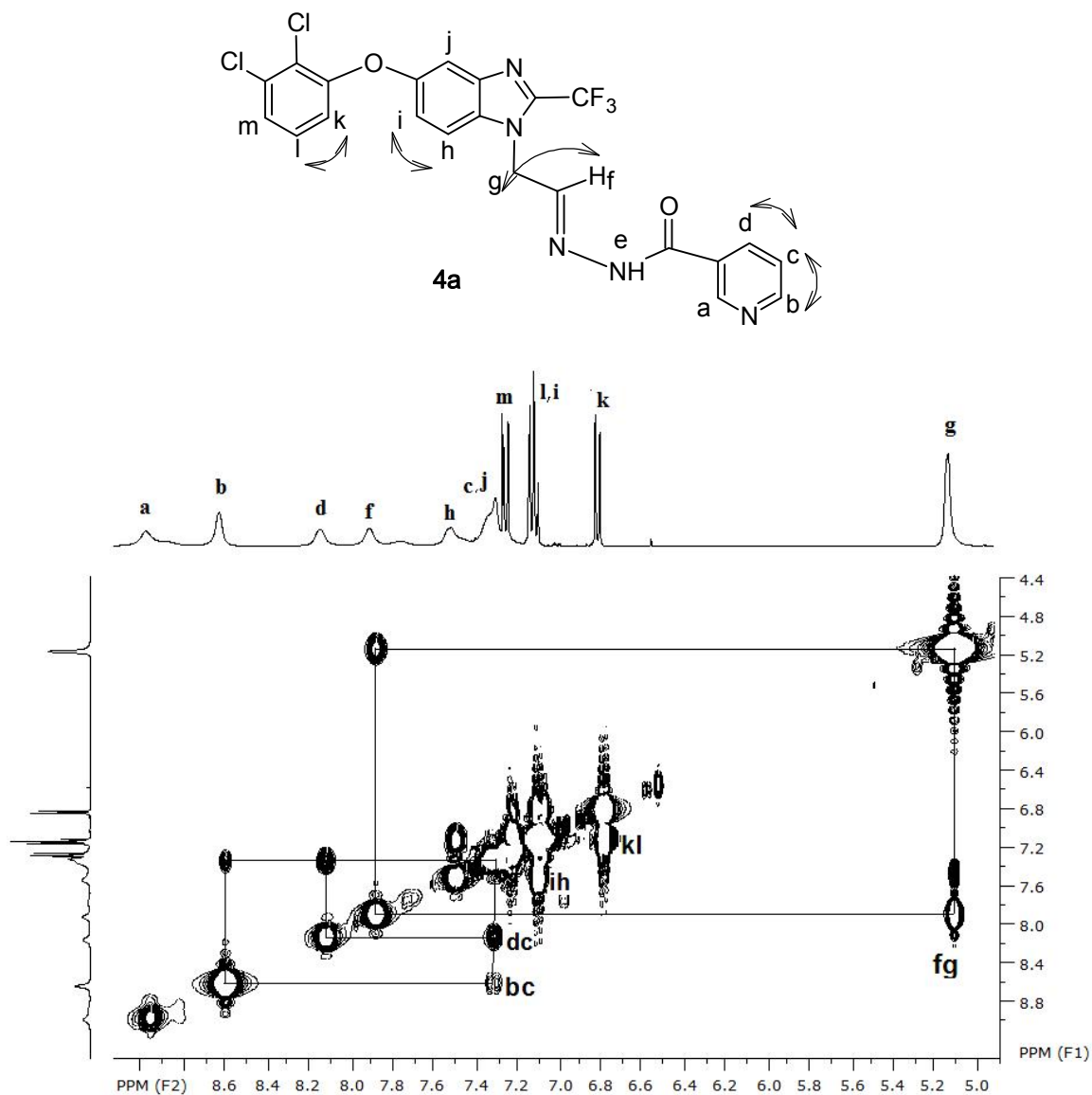


Figura 7.8. Espectro COSY del compuesto 4a.

7.7. Síntesis y caracterización de los compuestos 5–8 y 21

La ruta sintética reportada para la metilación de nicotinamida indica llevar a cabo la reacción en acetona a temperatura ambiente durante 40 horas. Este método funcionó para los compuestos 5 y 6; sin embargo, ocurrió demasiado lenta. Se introdujo una modificación para el compuesto 5 llevando la reacción en acetonitrilo a 80 °C en condiciones de reflujo, durante 3 horas. La síntesis del compuesto 6 bajo estas condiciones produjo una mezcla de compuestos; se obtuvo el compuesto 6 como mayoritario y el compuesto 21 en menor proporción. Más adelante se discute la síntesis de ambos compuestos.

La síntesis de los compuestos **7** y **8** ocurrió en acetona; sin embargo la humedad de ésta produjo la formación de compuestos secundarios. Para la síntesis de **7** y **8** se introdujo una modificación, al adicionar sulfato de sodio anhidro en el medio de reacción, esto corrigió el problema de la humedad. El sulfato de sodio se separó por filtración al finalizar la reacción y se aislaron los productos.

El principal problema que se presentó en el aislamiento de los compuestos **7** y **8** fue que se obtenía algún producto secundario polimérico que se adhería al compuesto, impidiendo que éste se pudiera resuspender y aislar. Después de varios intentos de aislamiento y purificación, se lograron resuspender los compuestos en éter isopropílico, obteniéndolos de pureza aceptable. Sin embargo, la resonancia mostró residuos de éter en los compuestos, esto mismo ocurrió con los compuestos **3** y **4** de la serie anterior. Se calculó la cantidad de éter, en los compuestos a partir de la relación de áreas en sus espectros de RMN de hidrógeno, obteniendo una cantidad de cerca de 3% de éter isopropílico.

En general, esta serie resultó altamente higroscópica, por lo que no se obtuvo el análisis elemental de estos compuestos. La solubilidad acuosa mostrada fue de 1 mg /mL.

Esta serie también mostró rotámeros de acuerdo con datos de resonancia; la proporción de los rotámeros cambió respecto a su precursor de la serie anterior. En esta serie, el rotámero que se observaba minoritario en la serie anterior, aumentó en proporción. En la Sección 7.7 se discute la estereoquímica de los rotámeros obtenidos.

Los datos de RMN, IR y Espectrometría de masas corresponden a las mezclas regioisoméricas. La información más importante de los datos de IR son las bandas características del grupo funcional amida, cerca de 1680 cm^{-1} debidos a la absorción del enlace C=O. Otra señal característica es la de 3400 debida al estiramiento del enlace N-H. También aparecen bandas características del estiramiento del enlace =C-H entre 3000 y 3200 cm^{-1} .

Los espectros de masas de los compuestos muestran el ión molecular correspondiente a cada compuesto, junto con los conjuntos isotópicos de los compuestos que contienen cloro. En el Esquema 7.4. se muestran las fragmentaciones más importantes para los

cuatro compuestos. En la Tabla 7.5 se muestran los datos espectroscópicos correspondientes a esta serie.

Esquema 7.4. Fragmentaciones observadas para los compuestos 5-8 y 21

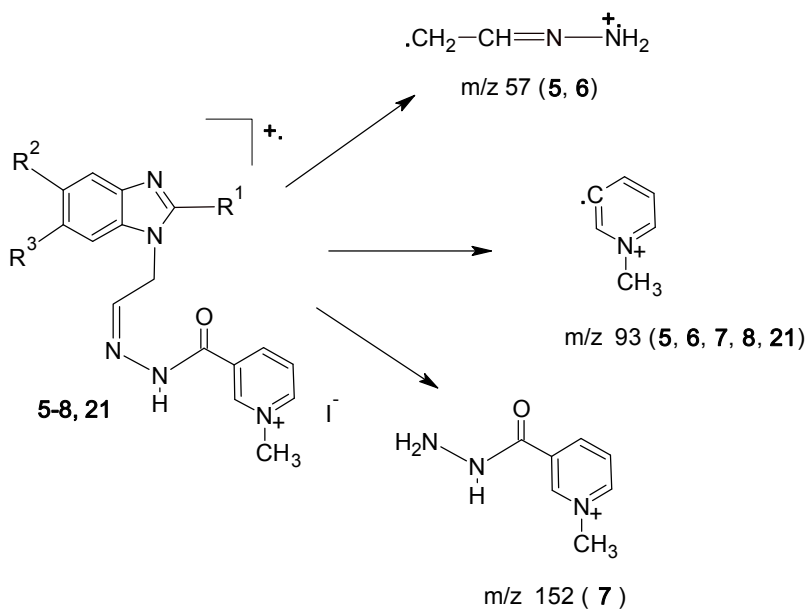
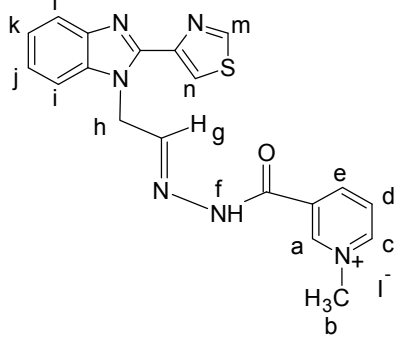
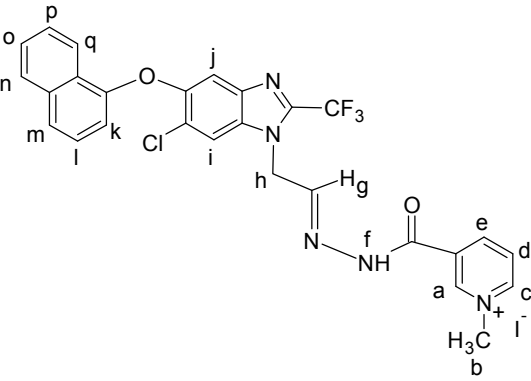
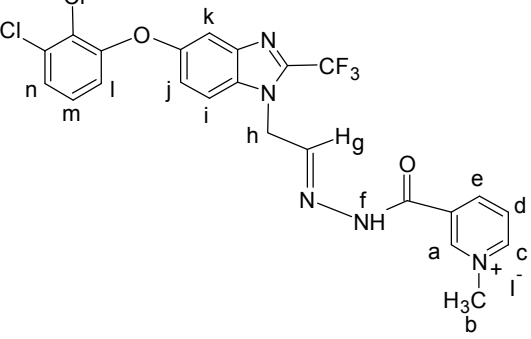
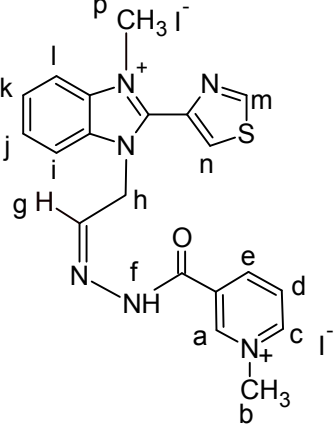


Tabla 7.5. Estructura y datos espectroscópicos de los compuestos 5-8 y 21

Compuesto	Espectroscopia
<p>yoduro de 3-[[1<i>E</i>]-1-[2-[5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il]etilideno}hidrazinil]carbonil]-1-metilpiridinio (5)</p>	<p>EM-[FAB(+)] m/z 430 (M), m/z 432 (M + 2), m/z 434 (M + 4), m/z 57 [$\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_2^+$], m/z 93 [$\text{C}_6\text{H}_7\text{N}^+$]</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm^{-1}): 1680 cm^{-1} C=O, 3005, 3049, 3168 cm^{-1} =C-H, 3435 cm^{-1} N-H</p> <p>RMN ^1H (DMSO): δ 9.33 [Ha, (s, 1H)], 4.35 [Hb (s, 3H)], 9.08 [Hc (d, 1H, $J = 6.1$ Hz)], 8.21 [Hd (dd, 1H, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz)], 8.80 [He (dt, 1H, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz)], 12.20 [Hf, (s, 1H)], 8.04 [Hg, (t, 1H $J = 3.2$ Hz)], 5.44 [Hh, (d, 1H $J = 2.6$ Hz)], 8.26 [Hi, (s, 1H)], 8.17 [Hj, (s, 1H)] Datos de rotámero mayoritario</p> <p>Presenta rotámero relación 2:1</p>

 <p>yoduro de 3-(((1E)-1-(2-(2-(1,3-tiazol-4-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)etilideno)hidrazinil]carbonil)-1-metilpiridinio (6)</p>	<p>EM-[FAB(+)] m/z 377 (M), m/z 379 (M + 2), m/z 434 (M + 4), m/z 57 [C₂H₅N₂]⁺, m/z 93 [C₆H₇N]⁺</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1687 cm⁻¹ C=O, 3019, 3132 cm⁻¹ =C-H, 3401 cm⁻¹ N-H</p> <p>RMN ¹H (DMSO): δ 9.34 [Ha, (s, 1H)], 4.35 [Hb (s, 3H)], 9.07 [Hc (d, 1H, J = 6.0 Hz)], 8.21 [Hd (dd, 1H, J1 = 8.0 Hz, J2 = 6.3 Hz)], 8.81 [He (d, 1H, J1 = 8.0 Hz)], 12.10 [Hf, (s, 1H)], 8.04 [Hg, (t, 1H, J = 4.4 Hz)], 5.68 [Hh, (d, 1H, J = 4.1 Hz)], 7.69 [Hi, (d, 1H, J = 8.0 Hz)], 7.63 [Hl, (d, 1H, J = 7.1 Hz)], 7.29 [Hj, Hk, (m, 2H)], 9.37 [Hm, (d, 1H, J = 1.8 Hz)], 8.57 [Hn (d, 1H, J = 1.8 Hz)]</p> <p>Datos de rotámero mayoritario Presenta rotámero relación 2:1</p>
 <p>yoduro de 3-(((1E)-1-(2-(6-cloro-5-(1-naftiloxi)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-yl)etilideno)hidrazinil]carbonil)-1-metilpiridinio (7)</p>	<p>EM-[FAB(+)] m/z 538 (M), m/z 540 (M + 2), m/z 93 [C₆H₇N]⁺, m/z 152 [C₇H₁₀N₃]⁺</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1687 cm⁻¹ C=O, 3019, 3184 cm⁻¹ =C-H, 3430 cm⁻¹ N-H</p> <p>RMN ¹H (DMSO): δ 6.53-9.38 [Ha, Hc, Hd, He, Hg, Hi, Hj, Hk, Hl, Hm, Hn, Ho, Hp, Hq (m, 14H)], 12.16-12.35 [Hf (m, 1H)], 5.25-5.48 [Hh, (m, 2H)], 4.25-4.38 [Hb (m, 3H)],</p> <p>Datos de mezcla de regioisómeros</p>
 <p>yoduro de 3-(((1E)-1-(2-(5-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-yl)etilideno)hidrazinil]carbonil)-1-metilpiridinio (8)</p>	<p>EM-[FAB(+)] m/z 522 (M), m/z 524 (M + 2), m/z 526 (M + 4), m/z 93 [C₆H₇N]⁺</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1699 cm⁻¹ C=O, 3026, 3162 cm⁻¹ =C-H, 3430 cm⁻¹ N-H</p> <p>RMN ¹H (DMSO): δ 6.90-9.36 [Ha, Hc, Hd, He, Hg, Hi, Hj, Hk, Hl, Hm, Hn (m, 11H)], 12.17-12.29 [Hf (m, 1H)], 5.27-5.44 [Hh, (m, 2H)], 4.24-4.30 [Hb (m, 3H)],</p> <p>Datos de mezcla de regioisómeros</p>

 <p>yoduro de 3-[[<i>(2E)</i>-2-[2-[2-(3-metil-1,3-tiazol-3-nio-5-il)-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il]etilideno}hidrazinil]carbonil]-1-metilpiridinio (21)</p>	<p>EM-[FAB(+)] m/z 392 (M), m/z 394 (M + 2), m/z 57 [C₂H₅N₂]⁺, m/z 93 [C₆H₇N]⁺</p> <p>IR-pastilla-KBr (cm⁻¹): 1685 cm⁻¹ C=O, 3017, 3182 cm⁻¹ =C-H, 3426 cm⁻¹ N-H</p> <p>RMN ¹H (DMSO): δ 9.34 [Ha, (s, 1H)], 4.36 [Hb (s, 3H)], 9.10 [Hc (d, 1H, J = 6.1 Hz)], 8.24 [Hd (dd, 1H, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 6.3 Hz)], 8.81 [He (d, 1H, J = 8.2 Hz)], 12.30 [Hf, (s, 1H)], 8.07 [Hg, (t, 1H J = 3.7 Hz)], 5.59 [Hh, (d, 1H J = 3.6 Hz)], 8.06-8.19 [Hi, HI (m, 2H)], 7.66-7.83 [Hj, Hk, (m, 2H)], 9.58 [Hm, (d, 1H J = 1.8 Hz)], 9.0 [Hn, (d, 1H J = 1.8 Hz)], 4.16ppm [Hp, (s, 3H)].</p> <p>NOESY: Hf-Ha, Hf-He, Hf-Hg, Hh-Hi, Ha-Hb, Hb-Hc, HI-Hp, Hn-Hp.</p> <p>Presenta rotámero relación 2:1</p>
---	---

La caracterización por resonancia de los compuestos **5**, **6** y **21** se pudo llevar a cabo completamente, como se observa en la tabla de datos espectroscópicos. Sin embargo, los espectros de las mezclas regioisoméricas **7** y **8** no se pudieron interpretar fácilmente debido a la presencia de los regioisómeros y los rotámeros de cada regioisómero. Las áreas y los desplazamientos de los protones correspondieron con los protones presentes en la molécula observándose varias señales para cada protón (Apéndice III).

Para la caracterización de esta serie discutiremos el espectro del compuesto **5** y los espectros parciales de los compuestos **6** y **21**

La Figura 7.9. muestra el espectro de RMN ¹H del compuesto **5** donde se puede observar la presencia de un grupo metilo en la molécula en 4.36 ppm (singulete), correspondiente a Hb y el metileno Hh en 5.43 ppm (doblete con J = 2.6 Hz), el protón de la amida Hf aparece en 12.3 ppm, el cual se intercambia rápidamente con agua deuterada.

La Figura 7.10 muestra la asignación de los protones aromáticos del compuesto **5**. Para la asignación primero se identifican los protones que salen a altas frecuencias y sus constantes de acoplamiento, considerando la presencia de heteroátomos en la molécula. El anillo de piridina se identifica fácilmente ya que se observan Ha (9.33 ppm) como singulete desplazado a altas frecuencias debido a la presencia del nitrógeno y el grupo

carbonilo de la amida, en seguida aparece el protón Hc (9.08 ppm) como una señal doble con $J = 6.1$ Hz, resultante del acoplamiento con Hd, el acoplamiento con He no se observa.

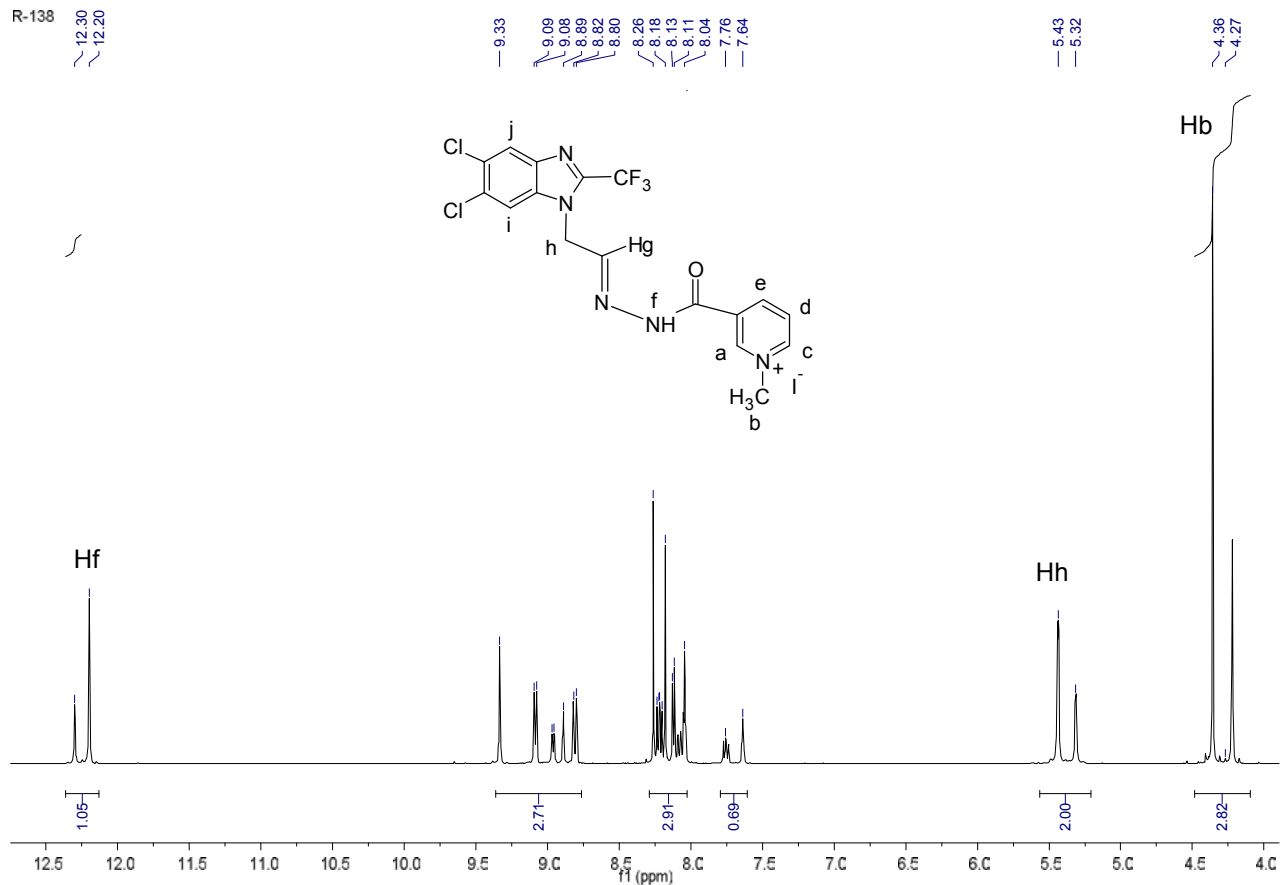


Figura 7.9. Espectro de RMN ^1H del compuesto 5

El protón Hd (8.21 ppm) aparece como un doble de dobles con $J_1 = 8.2$ Hz y $J_2 = 6.1$ Hz característicamente el más desplazado a bajas frecuencias, debido a efectos mesoméricos (mayor densidad electrónica). He (8.80 ppm) aparece como un doble de triples, con $J_1 = 8.2$ Hz y $J_2 = 1.2$ Hz probablemente debido a que las constantes de acoplamiento con Ha y Hc son muy similares. El protón Hg (8.04 ppm) aparece como un triplete de $J = 3.2$ Hz constante que concuerda con la obtenida para Hh.

Hi y Hj se observan como singuletes en 8.28 ppm y 8.18 ppm respectivamente.

Los protones correspondientes al rotámero minoritario se pueden apreciar de manera bien definida, ubicándose sus desplazamientos a campos ligeramente más altos. (menores frecuencias)

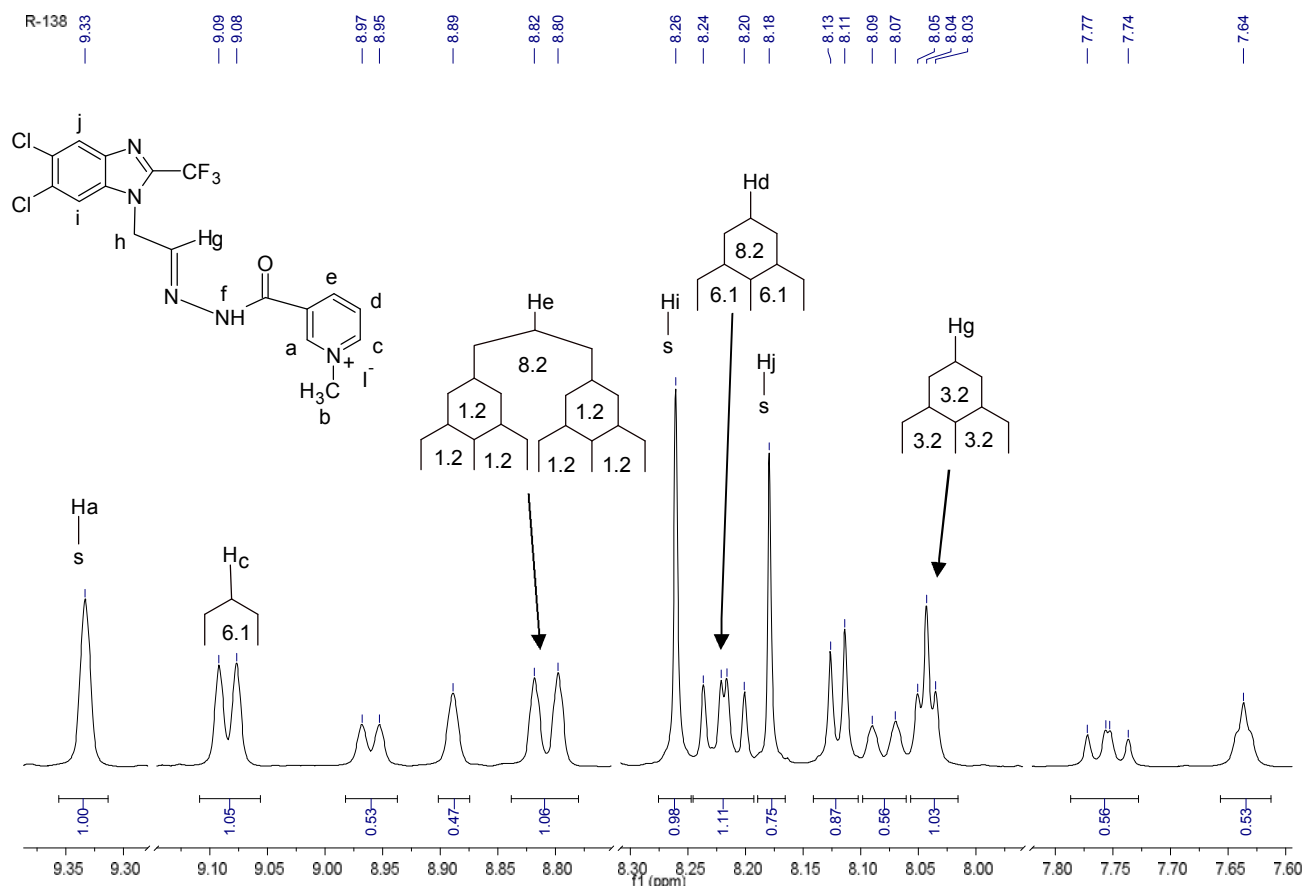


Figura 7.10. Espectro de RMN ^1H del compuesto 5 (región aromática).

Finalmente la Figura 7.11 muestra espectros de resonancia de protón obtenidos al llevar a cabo la reacción a diferentes temperaturas (mostrando únicamente los protones de grupos metilo y los correspondientes al metileno), para la metilación del compuesto 2. El espectro A se obtuvo después de llevar la reacción a 0 °C durante 48 horas, y se puede observar la formación de el compuesto 6 con trazas del compuesto 21; la proporción no cambió al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente (espectro B). Cuando la reacción se llevó a cabo a 80 °C (espectro C) en DMF-acetonitrilo 1:1 se obtuvo una mezcla de ambos compuestos en proporciones 2:1 siendo el compuesto 6 mayoritario. Cambiando el disolvente a DMF se pudo llevar a cabo la reacción a 100 °C (espectro D)

obteniéndose el compuesto **21** puro. El compuesto **6** se logró obtener en una pureza de 92% y el resto es compuesto **21**

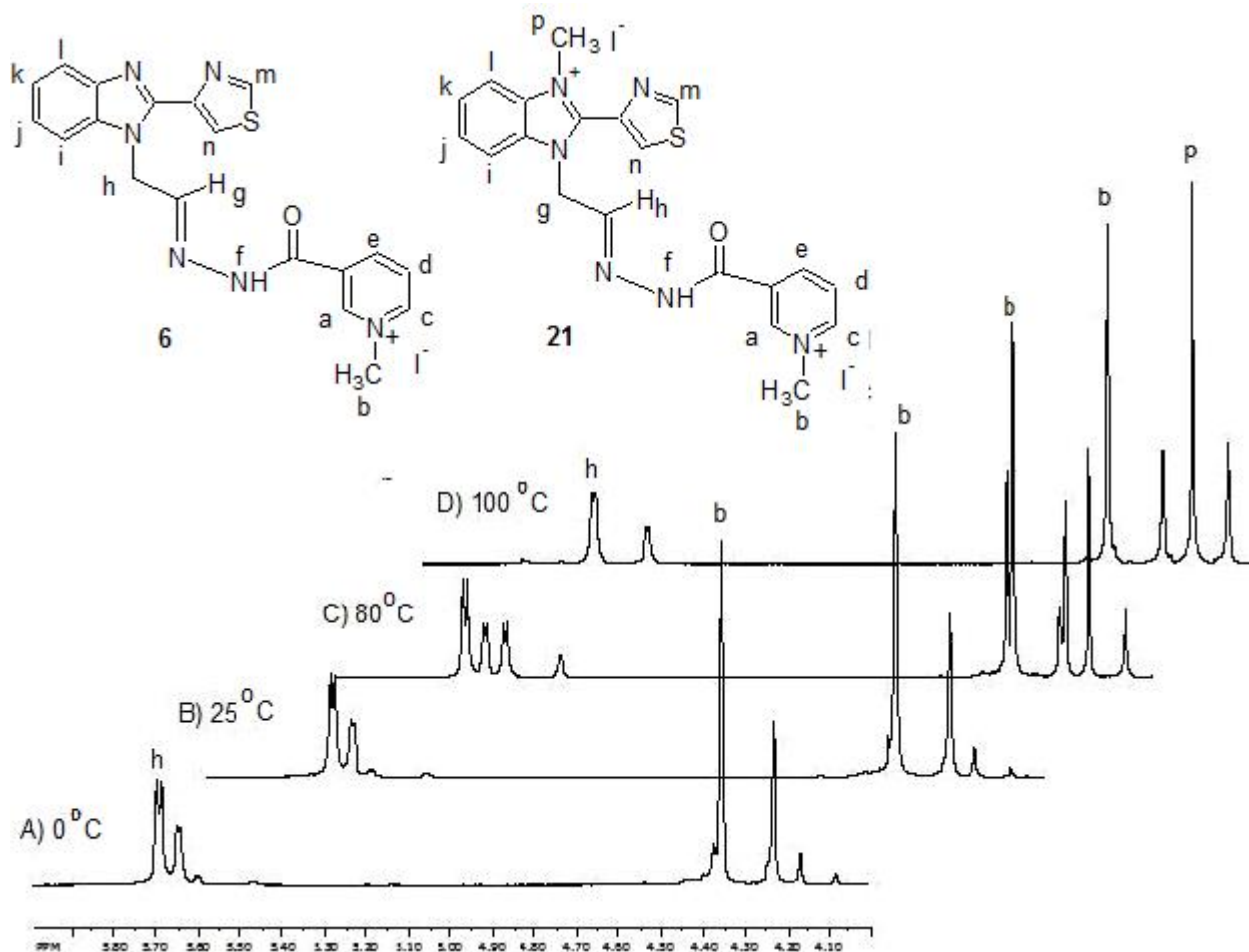


Figura 7.11. Espectro parcial de RMN ^1H de los compuestos **6** y **21** a diferentes temperaturas de reacción.

7.8. Estereoquímica de los rotámeros de los compuestos **1-8** y **21**

La estructura de las configuraciones y conformaciones de amidas ha sido de gran interés por varias décadas. Se sabe que la rotación del enlace del grupo acilo y el nitrógeno está restringida. Los rotámeros que se generan, normalmente no se pueden separar debido a la baja barrera de energía de rotación (20 kcal/mol); sin embargo se han reportado casos aislados de separación de rotámeros en amidas.

Esta rotación restringida que se presenta en amidas puede ser indicativo de hibridación sp^2 del nitrógeno, ocasionando que su par de electrones se llegue a traslapar con el

orbital p del carbono del grupo carbonilo. Por otro lado la, sugerencia de esta conclusión, es incorrecta ya que este carácter de doble enlace mostrado mas bien resulta del traslape del par de electrones del nitrógeno sp^3 con el orbital p del carbono.

Estudios de estructuras de varias amidas por difracción de rayos X indican que el nitrógeno de la amida es casi planar pero no completamente.²⁹ La Figura 7.12 muestra las posibles conformaciones para amidas.

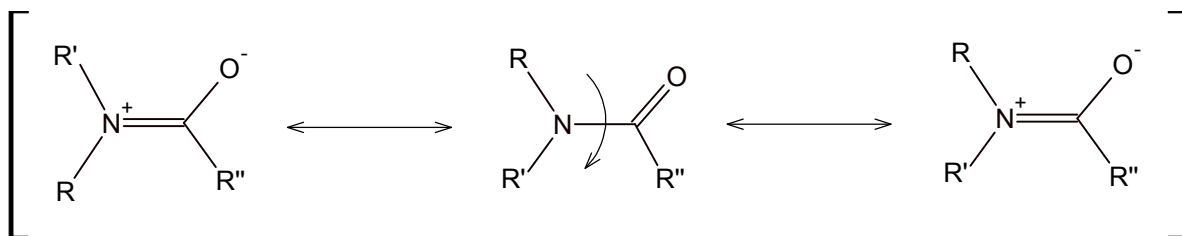


Figura 7.12. Rotámeros de amidas terciarias.

La estereoquímica generalmente esta determinada por el tamaño de los sustituyentes, sin embargo los efectos electrónicos de los sustituyentes también son importantes. Convencionalmente para establecer la estereoquímica de amidas se hace referencia al grupo mas voluminoso unido al nitrógeno y considerando al oxígeno de la amida.

Las posibles conformaciones en amidas se especifican en el primer caso cuando el grupo voluminoso y el oxígeno están del mismo lado ó *syn*, se denomina *Z* y cuando ambos grupos están *anti* la conformación es *E*.

Hasta ahora no se han reportado nombres químicos en donde se especifiquen las configuraciones del enlace amida debido a que sólo son rotámeros.

Aunque recientemente se ha reportado la síntesis estereoselectiva de rotámeros de amida separables utilizando un catalizador de paladio, y su posterior isomerización térmica³⁰ (Figura 7.13.).

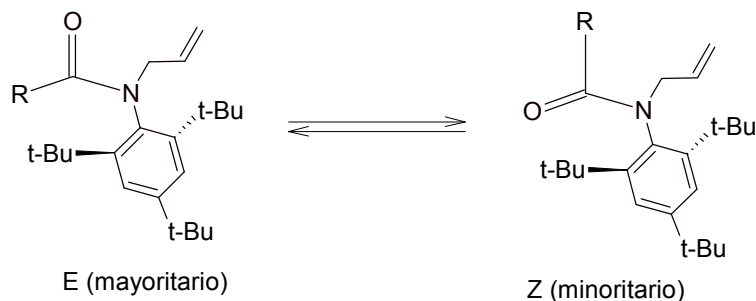


Figura 7.13. Rotámeros separables de amidas terciarias.

El rotámero *Z* se logró sintetizar casi de manera exclusiva en una serie de amidas, y posteriormente su isomerización térmica para obtener el isomero *E* como mayoritario que es el termodinámicamente más estable.

Ahora discutiremos los resultados experimentales obtenidos para los compuestos sintetizados en este trabajo.

Para intentar predecir la estereoquímica de los compuestos sintetizados en este trabajo, se llevó a cabo un estudio computacional efectuando cálculos semiempíricos y utilizando una función base PM3 en Spartan '02, utilizando las estructuras de los compuestos 1, 2, 5 y 6. Obteniéndose en todos los casos conformaciones similares a las que se observan en la Figura 7.14.

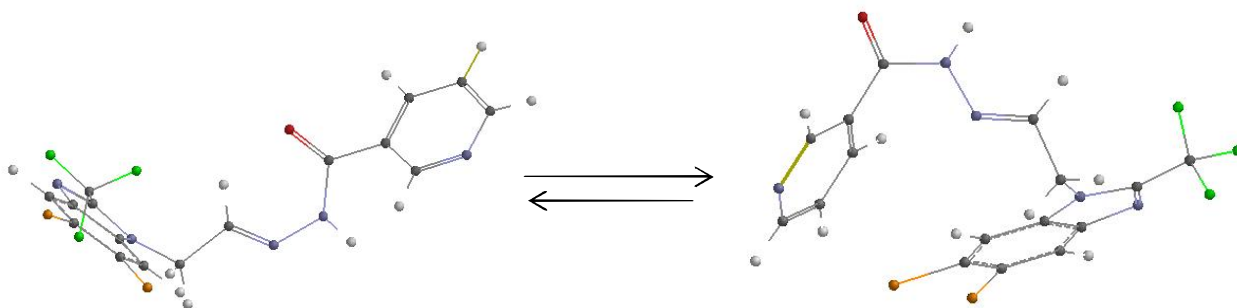


Figura 7.14. Rotámeros obtenidos para el compuesto 1, la conformación de la derecha es la de menor energía de acuerdo a cálculos computacionales.

En ambos casos se partió de la suposición de que la estereoquímica del doble enlace de la hidrazona es *trans* debido a que no hubo evidencia de isomerización después de irradiar el compuesto 1 con luz producida por una lámpara de 200 watts, por una semana

En todos los casos la conformación *E* en donde el oxígeno de la amida y el grupo voluminoso que está unido al nitrógeno están *anti* (derecha de la Figura 7.14.) resultó ser la de menor energía. La proporción de rotámeros en cada caso no se pudo predecir correctamente con el nivel de cálculo utilizado, sin embargo las conformaciones son bastante confiables.

La presencia de rotámeros en las moléculas sintetizadas se puede observar al analizar los espectros de resonancia de los compuestos 1 y 4 (Figura 7.14.). Se realizaron

experimentos (temperatura variable y NOESY) para determinar la estereoquímica de los compuestos.

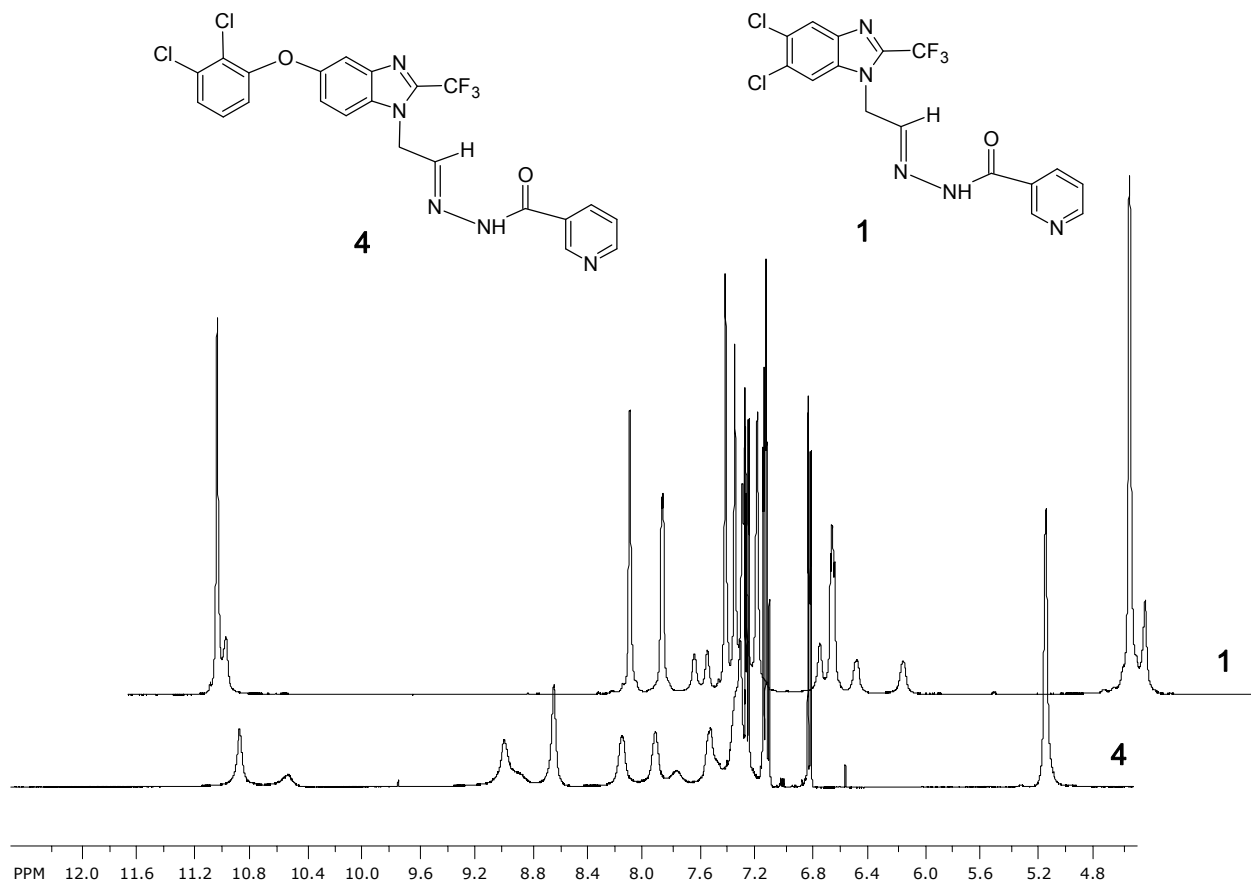


Figura 7.15. Espectros de RMN ^1H de los compuestos **1** y **4** donde se observan los rotámetros de ambos compuestos.

En el espectro del compuesto **1** se observan señales dobles para cada uno de los protones, sin embargo en el compuesto **4** solo aparecen señales anchas, y si se observa el protón de la amida (10.8 ppm) en **4** se observa como señal doble, pero no los protones que salen a bajas frecuencias, estos aparecen como señales menos anchas y con constantes de acoplamiento definidas.

Se realizó un experimento registrando el espectro de RMN de ^1H de el compuesto **1** a temperatura variable de 25 a 80 °C sin observar cambio en las proporciones o formas de los desplazamientos químicos por lo que se asume que la temperatura de coalescencia de las señales debe ser mas alta.

El espectro NOESY del compuesto 1 (Figura 7.16) muestra información importante respecto a la posible conformación de el doble enlace de la hidrazona ya que se puede observar el acoplamiento del protón e con f (puntos azules), lo cual apoya la suposición de que la conformación de la hidrazona es *E*, de lo contrario también se observaría el acoplamiento de e con g, el cual no se observa. Sin embargo, la información proporcionada por este experimento no es concluyente acerca de la conformación del enlace amida. Por otro lado este experimento si confirma la existencia de rotámeros ya que se pueden observar las correlaciones con fase negativa (puntos naranjas fuera de la diagonal) que corresponden a las correlaciones entre el rotámero mayoritario con el minoritario.

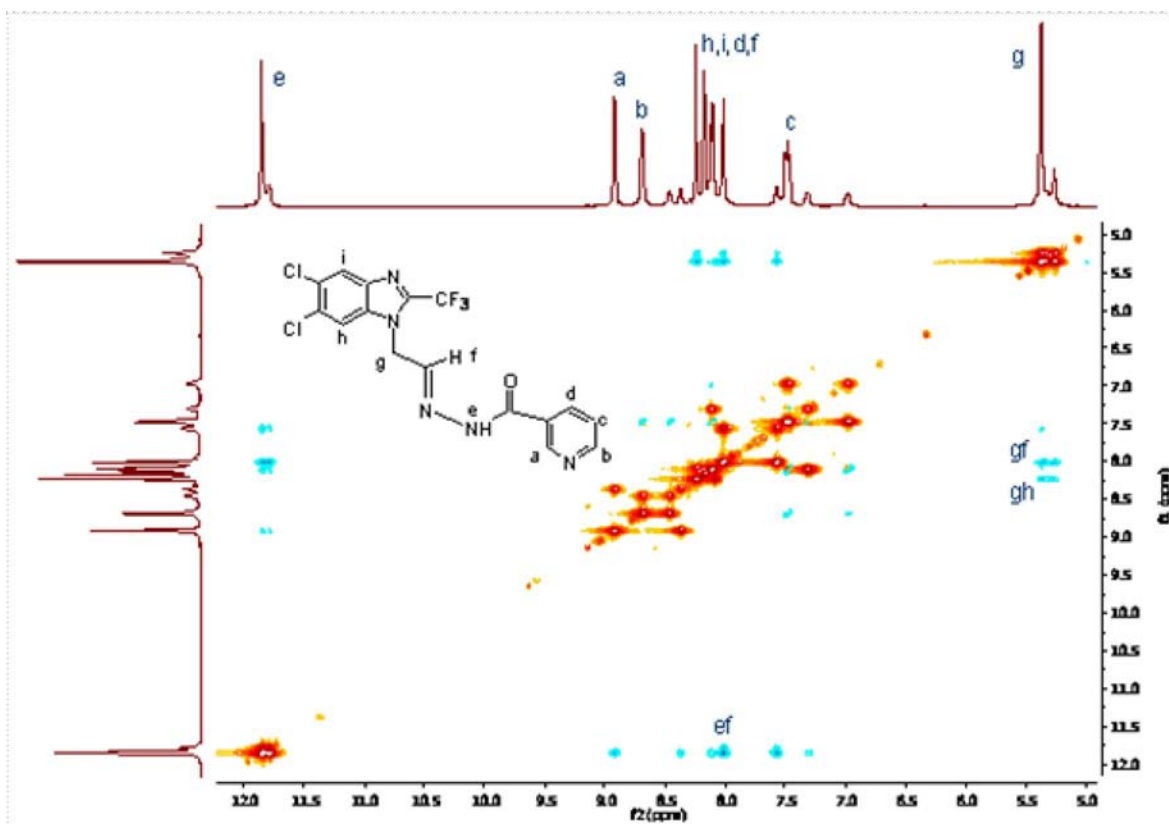


Figura 7.16 Espectro NOESY del compuesto 1

Finalmente, concluimos que la conformación mas estable en los compuestos sintetizados es la *E* obtenida del estudio computacional, ya que la información espectroscópica no proporciona suficiente información sobre la esteoquímica del enlace amida.

8. CONCLUSIONES

- Considerando el problema planteado en este trabajo, se logró la síntesis de tres derivados de los bencimidazoles **G 2**, **GNV 14**, **RCB 20** y Tiabendazol como posibles profármacos de estos compuestos.
- De acuerdo a la hipótesis planteada, se pudo comprobar que la unión de una porción estructural de nicotinhidrazida, efectivamente tiene la capacidad de cambiar las propiedades fisicoquímicas de las moléculas trabajadas. Incluyendo propiedades como polaridad y solubilidad acuosa.
- La serie 1 (**1-4**) la cual incluye compuestos obtenidos de la unión del bencimidazol con nicotinhidrazida, mostraron alta polaridad y los compuestos resultaron fáciles de solvatar en agua, para pruebas de actividad biológica.
- La serie 2 (**5-8**) obtenida de la metilación de los compuestos de la serie 1, produjo el producto de metilación del anillo de piridina, obteniéndose sales altamente solubles en agua, aunque con el inconveniente de que tienen baja estabilidad química.
- Finalmente la serie 3 (**13-16**) considerados originalmente como intermediarios en la síntesis de los compuestos **1-8**, sin embargo, debido a que mostraron alta estabilidad química se decidió presentarlos para su posterior evaluación biológica.
- Todos los compuestos sintetizados se obtuvieron en cantidad y pureza suficiente para su caracterización y posterior evaluación de actividad biológica.
- Este es uno de los primeros trabajos realizados por nuestro grupo de investigación y en general de trabajos reportados en la literatura donde se realizaron modificaciones en la estructura química de bencimidazoles con el fin de obtener sales hidrosolubles de bencimidazoles

BIBLIOGRAFIA

1. Boiani, M.; Gonzalez, M. Imidazole and Benzimidazole derivatives as Chemotherapeutic Agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2005**, 5, 409-424.
2. Raymond, A.; Jihua G.; Bernon, C.; Alford, J.; James, C.; George, F. A.; Tifanie, S.; Scott, G. L.; Zhihua, S. 2-(222-trifluoroetil)-5,6-Diclorobenzimidazole derivatives as potent androgen receptors antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17, 955-958
3. Alamgir, M.; Black, D. ; Kumar, N. Synthesis, Reactivity and Biological Activity of Benzimidazoles. *Top Heterocyclic Chemistry* **2007**, 9, 87-118
4. Navarrete Vázquez J. G. Diseño, Síntesis y actividad antiparasitaria de derivados del 2-(trifluorometil)Bencimidazol, Tesis de Doctorado, Facultad de Química UNAM **2004**
5. Menon K. I. Assessment of the antiprotozoal activity of some tubulin inhibitors following cyclodextrin complexation. PhD. Thesis. Murdoch University **2002**
6. Dalvie, D.; Smith, E.; Deese, A.; Bowlin, S. In vitro metabolic activation of Thiabendazole via 5-Hidroxithiabendazole: Identification of a glutathione conjugate of 5-Hidroxithiabendazole. *Drug Metabolism and Disposition* **2006**, 34, 4, 709-717
7. Katritzky, A. R.; Charles W. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, the structure, reaction, synthesis and uses of heterocyclic compounds. Vol. 5. Pergamon Press, **1984**, pp. 345-367
8. Alamgir, M. Synthesis and reactivity of some activated heterocyclic compounds. PhD Thesis. School of Chemistry, Faculty of Science, The University of New South Wales. Sidney Australia. **2007**.
9. Pérez Villanueva, J. Síntesis y actividad antihelmíntica de derivados N-metilados del albendazol. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas, UNAM, **2007**
10. Heicher, T.; Hauptmann, S. The Chemistry of Heterocycles. Ed 2, WILEY-VCH, **2003**, pp.174-178
11. Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug action. Ed. 2, Elsevier, Academic Press, 498-510

12. Chassaing, C.; Berger, M.; Heckerth, T. Ilg.; Jaeger, M.; Kern, C.; Schmid, K and Uphoff M. Highly Water Soluble Prodrugs of Anthelmintic Benzimidazole Carbamates: Synthesis Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51, 1111-1114
13. Hernandez-Luis, F.; Hernandez-Campos, A.; Yopez-Mulia, L.; Cedillo, R.; Castillo, R. Synthesis and Hydrolytic Stability Studies of Albendazole Carrier Prodrugs. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2001**, 11, 1359-1362
14. Sereno, D.; Monte-Alegre, A.; Silvestre, R.; Vergnes, B and Ouaisi, A. In Vitro Antileishmanial Activity of Nicotinamide. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2005**, 49 (2), 808-812
15. Prusty, D.; Mehra, P.; Srivastava, S.; Shivange, A.V.; Gupta, A.; Roy, N. y Dhar, S. K. Nicotinamide inhibits Plasmodium falciparum Sir2 activity in vitro and parasite growth. *FEMS Microbiology Letters* **2008**, 282, 266-271
16. Melchor Doncel de la Torre, S. P. Síntesis de derivados de la nicotinamida con posible actividad antiparasitaria. Tesis de licenciatura QFB, Facultad de Química, UNAM, **2008**
17. Bodor, N.; Buchwald, P. Retrometabolic drug design: Principles and recent developments. *Pure and Applied Chemistry* **2008**, 80, (8), 1669-1682
18. Tedjamulia, M. L.; Srivastava, P. C.; Knapp, F. F. Evaluation of the Brain-Specific Delivery of radioiodinated (Iodophenyl)alkyl-substituted amines coupled to dihydropyridine carrier. *Journal of Medicinal Chemistry* **1985**, 28, 1574-1580
19. Chu, C. K.; Bhaddi, V. S.; Doshi, K. J.; Etse, J. T.; Gallo, J. M.; Boudinot, F. D.; Schinazy, R. F. Brain targeting of Anti-HIV nucleosides; synthesis and in Vitro and in Vivo studies of dihydropyridine derivatives of 3'-azido-2',3'-dideoxyuridine and 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1990**, 33, 2188-2192
20. Pop, E.; Anderson, W.; Prokai-Tatrai, K.; Brewster, M.E.; Fregly, M.; Bodor, N. Antihypertensive activity of redox derivatives of tryptophan. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1990**, 33, 2216-2221
21. Hassan, H. A.; Abdel-Aziz, M.; Abuo-Rahma, G.; Farag, H.H. 1-malonil-1,4-dihydropyridine as a novel carrier for specific delivery of drugs to the brain. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2009**, 17, 1681-1692.

22. Kelly, R. Synthesis, characterization and biological activity of transition metal complexes of thiabendazole. Master of Philosophy Thesis, Dublin Institute of Technology, **2004**
23. Marquez-Navarro A.; Noguera-Torres, B.; Hernández-Campos, A.; Soria-Artche, O.; Castillo, R.; Rodrigues-Morales, S.; Yépez-Mulia, L.; Hernandez-Luis, F. Anthelmintic activity of benzimidazole derivatives against *Toxocara canis* second-stage larvae and *Hymenolepis nana* adults. *Acta Tropica* **2009**, 109, 232-235
24. Casper, M. D.; Hitchcock, R. S. Preparation of some derivatives of N-tert-butyldecahydro-3-isoquinoline carboxamide. *Synthetic Communications* **2007**, 37, 3501-3507.
25. Pop, E.; Anderson, W.; Prokai-Tatrai, K.; Brewster, M.E.; Fregly, M.; Bodor, N. Antihypertensive activity of redox derivatives of tryptophan. *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, 33, 2216-2221
26. Silverstein, R.M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. Spectrometric Identification of Organic Compounds ed. 5, John Wiley and Sons, inc. **1991**
27. Sun, J.; Dong, Y.; Cao L.; Wang, X.; Wang, S.; Hu, Y. Highly efficient chemoselective deprotection of O,O-Acetals and O,O-Ketals, catalized by molecular iodine in acetone. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 8932-8934
28. Kumar, R.; Kumar, D.; Chakraborti, A. K. Perchloric acid adsorbed on silica gel (HClO₄-SiO₂) as an inexpensive, extremely efficient and reusable dual catalyst system for acetal/ketal formation and their deprotection to aldehydes/ketones. *Synthesis* **2007**, 2, 299-303
29. Lewin, A. H.; Frucht, M. and Chen, J. V. Restricted Rotation in amides-VI, Configurations and conformations of unsymmetrical tertiary benzamides. *Tetrahedron* **1975**, 31, 207-215
30. Ototake N.; Taguchi, T.; Kitagawa, O. Stereoselective synthesis of separable amide rotamers using π -allyl-Pd catalyst and their thermodynamic behavior. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 5458-5460.

APENDICE I. Desarrollo experimental

La evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida empleando un rotaevaporador marca Buchi modelo R-114 con vacío generado con una bomba marca GAST modelo 0523-V47-6528DX, y una bomba marca Vacubran modelo PC610 con regulador de vacío integrado.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato marca Buchi modelo B-540.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro de infrarrojo marca Perkin Elmer modelo Spectrum RXI en pastilla de Bromuro de Potasio (KBr), las bandas se indican en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron en un espectrómetro marca Varian, modelo BNMRS-400MHZ, utilizando tetrametil silano (TMS) como referencia interna y DMSO- d_6 o CDCl_3 como disolventes. Los espectros de masas se determinaron utilizando el método de ionización FAB con detección de iones positivos en un equipo EM-FAB bombardeo con iones de Cesio marca Termo-Electrón modelo DFS (Double Focus Sector) con analizador masico doble sector (magnético y eléctrico geometría inversa).

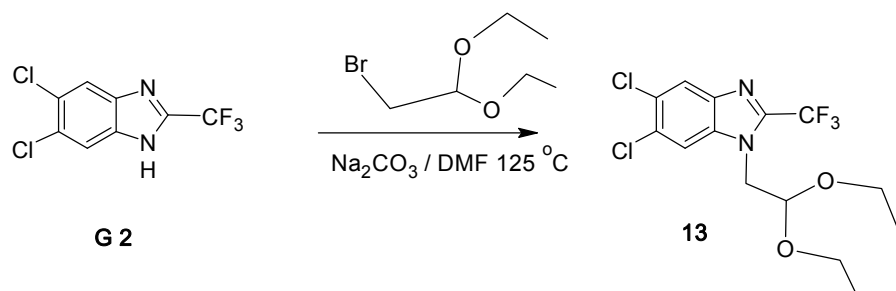
Para la síntesis de intermediarios se utilizo un Hidrogenador marca Parr modelo 3916EG utilizando hidrogeno marca INFRA y catalizadores de Pd/C y Ni-Raney (Aldrich)

Para la desprotección de los acetales se utilizo una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano, obtenida de fuentes comerciales (Aldrich)

Todas las reacciones se monitorearon por cromatografía de capa fina (ccf) en placas de vidrio de 2x10 cm recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck), utilizando una lámpara de radiación UV y vapores de yodo. Los siguientes sistemas se emplearon para la elución de las placas.

Sistema	Composición	Proporción
I	CH_2Cl_2	100
II	CH_2Cl_2 -MeOH	95:5
III	CH_2Cl_2 -MeOH	90:10
IV	Hexano- CHCl_3 -AcOEt	50:35:15

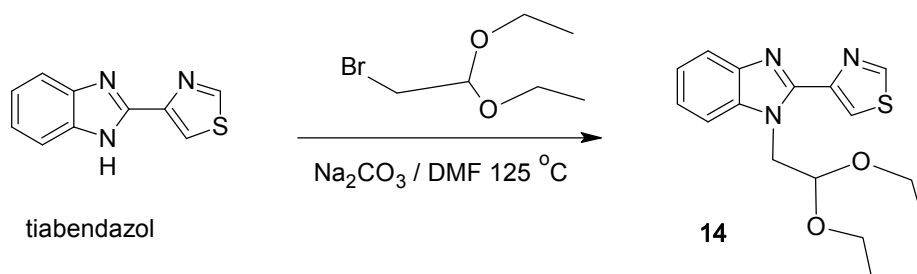
Síntesis de 5,6-dicloro-1-(2,2-dietoxietil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (13)



En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de serpentín en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno se mezclaron 3.0 g (11.76 mmol) de **9**, 3.5 g (17.64 mmol) de dietil acetal del bromo acetaldehído, 3.11 g (29.4 mmol) de carbonato de sodio en 5 mL de DMF. La mezcla se llevó a reflujo a 125 °C durante 8 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le adicionaron 50 mL de agua, precipitando un sólido color café, el cual se separó por filtración al vacío. Posteriormente, el sólido obtenido se adsorbió en gel de sílice y se pasó a través de una columna flash de gel de sílice, eluida con hexano obteniéndose 4.1 g (94%) de un sólido blanco, una sola mancha por ccf con un $R_f = 0.55$ en el Sistema I y p.f. 75.7-76.2 °C.

Datos espectroscópicos (Tabla 7.2., Pag. 38).

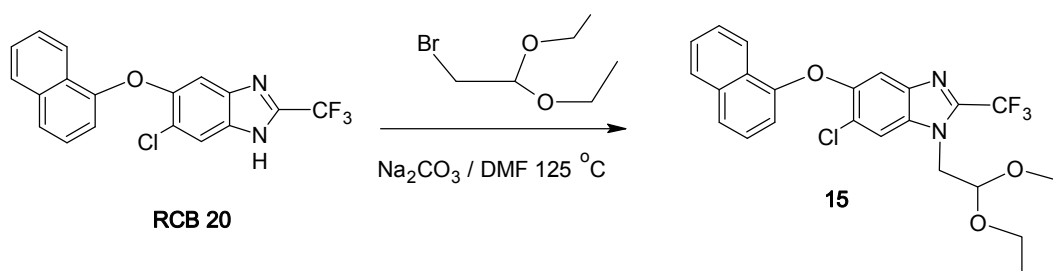
Síntesis de 1-(2,2-dietoxietil)-2-(1,3-tiazol-4-il)-1*H*-bencimidazol (14)



En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno se mezclaron 3.0 g (14.92 mmol) de **10**, 4.41 g (22.38 mmol) de dietil acetal del bromo acetaldehído, 3.95 g (37.3 mmol) de carbonato de sodio, 5 mL de DMF. La mezcla se llevó a reflujo a 125 °C

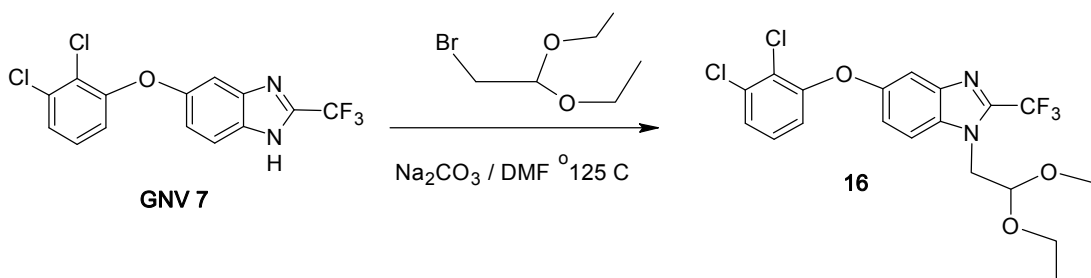
durante 8 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se dejó enfriar y se le adicionaron 50 mL de agua, dejando agitar unos minutos. Posteriormente, se extrajo el producto con cloroformo, obteniéndose un líquido viscoso de color café. Finalmente, el líquido obtenido se adsorbió en gel de sílice y se paso a través de una columna flash de gel de sílice, eluida con hexano:cloroformo 1:1 obteniéndose 4.5 g (95%) de un líquido amarillo transparente, una sola mancha por ccf con un $R_f = 0.45$ Sistema I. Datos espectroscópicos (Tabla 7.2., Pag. 38).

Síntesis de 6-cloro-1-(2,2-dietoxietil)-5-(1-naftiloxi)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (15)



En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno se mezclaron 1.5 g de **11** (4.14 mmol), 1.22 g (6.21 mmol) de dietil acetal del bromo acetaldehído, 1.09 g (10.35 mmol) de carbonato de sodio en 3 mL de DMF. La mezcla se llevo a reflujo a 125 °C durante 8 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se dejó enfriar y se le adicionaron 50 mL de agua, dejando agitar unos minutos. Posteriormente se extrajo el producto con hexano, obteniéndose un líquido viscoso de color amarillo. Finalmente, el liquido obtenido se adsorbió en sílice y se pasó a través de una columna flash de gel de sílice, eluida con hexano:cloroformo 1:1 obteniéndose 2.0 g (99%) de un líquido viscoso transparente, obteniéndose dos manchas por ccf con dos valores de R_f 0.6 y 0.7 Sistema I (ambas manchas corresponden a los regioisómeros). Datos espectroscópicos (Tabla 7.2., Pag. 38).

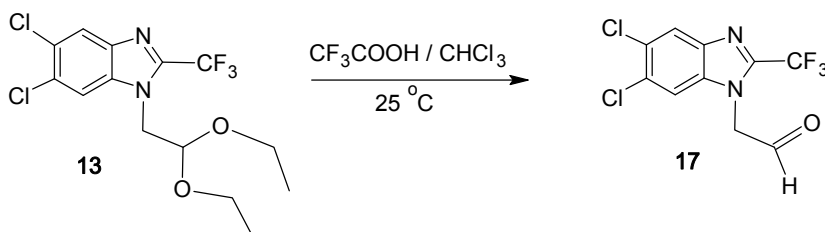
Síntesis de 5-(2,3-diclorofenoxi)-1-(2,2-dietoxietil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (16)



En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno se mezclaron 1.5 g (4.32 mmol) de **12**, 1.27 g (6.48 mmol) de dietil acetal del bromo acetaldehído, 1.14g (10.8 mmol) de carbonato de sodio en 3 mL de DMF. La mezcla se llevó a reflujo a 125 °C durante 8 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se dejó enfriar y se le adiciono 50 mL de agua, dejando agitar unos minutos. Posteriormente, se extrajo el producto con hexano, obteniéndose un líquido viscoso de color amarillo. Finalmente, el líquido obtenido se adsorbió en gel de sílice y se paso a través de una columna flash de gel de sílice, eluida con hexano obteniéndose 2.0 g (99%) de un líquido viscoso transparente, presentando dos manchas por ccf. con valores de R_f de 0.46 y 0.55 Sistema I (ambas manchas corresponden a los regioisómeros).

Datos espectroscópicos (Tabla 7.2., Pag. 38).

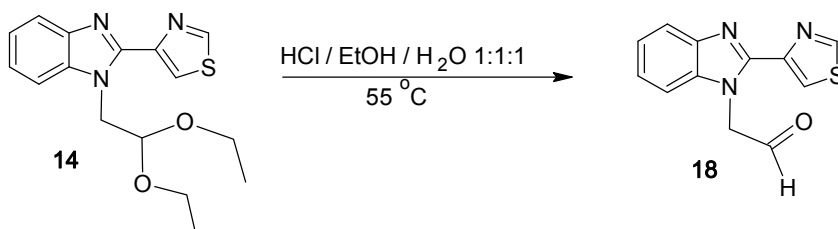
Síntesis de [5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]acetaldehído (17)



En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 3.0 g (8.08 mmol) de **13** en 5 mL de diclorometano. Posteriormente, se adicionaron 25.5 mL (32.32 mmol) de tribromuro de boro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, comprobándose la conversión total de la

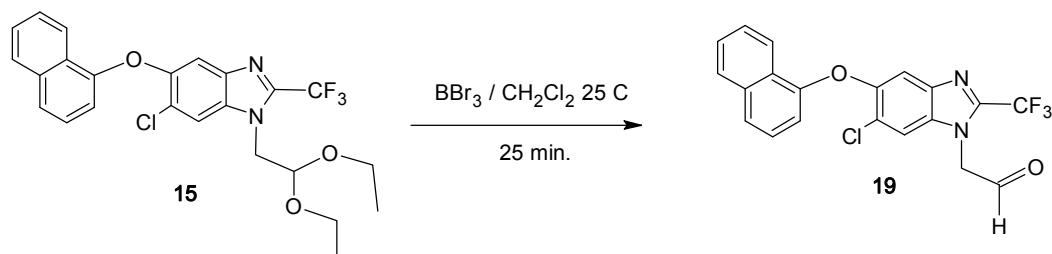
materia prima por ccf. En seguida se adicionó agua a la mezcla de reacción, se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL), obteniéndose 3.1g de un liquido viscoso color café oscuro una sola mancha por ccf y un $R_f = 0.2$ corrido dos veces en Sistema I. El compuesto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Síntesis de [2-(1,3-tiazol-4-il)-1H-bencimidazol-1-il]acetaldehído (**18**)



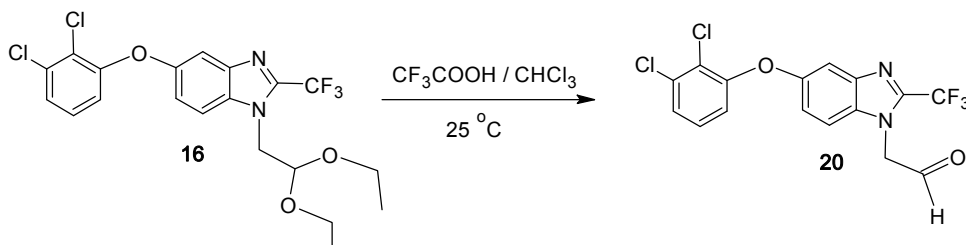
En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, en baño de hielo se mezclaron 3.0 g (9.46 mmol.) de **14**, 10 mL de HCl/EtOH/H₂O 1:1:1. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y posteriormente se incrementó la temperatura a 55 °C manteniéndose en agitación durante 2 días. El avance de la reacción se monitoreo por ccf, dando seguimiento a la aparición del producto. Posteriormente, se adicionó agua a la mezcla de reacción, se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente, se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL), obteniéndose 2.8 g de un líquido viscoso color café. El producto presentó dos manchas en ccf. Una correspondiente a la materia prima y la otra al producto con $R_f = 0.36$ (Sistema II). El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificar.

Síntesis de [6-cloro-5-(1-naftiloxi)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]acetaldehído (**19**)



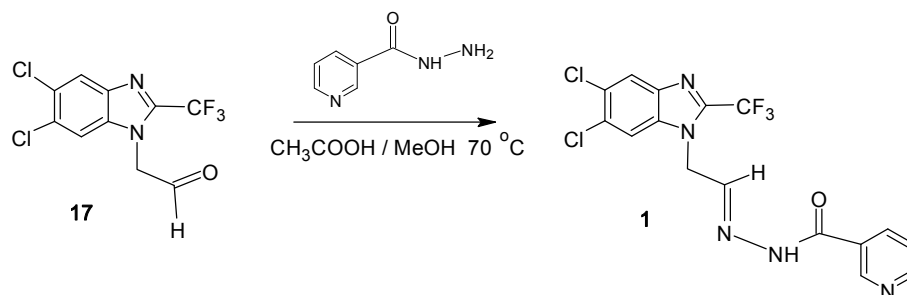
En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 1.5 g (3.13 mmol) de **15** en 2 mL de diclorometano. Posteriormente se adicionaron 10 mL (12.52 mmol) de tribromuro de boro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. En seguida se adicionó agua a la mezcla de reacción, se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL), obteniéndose 1.5g de un liquido viscoso color café oscuro, el cual presentó una sola mancha por ccf con un $R_f = 0.24$ corrido dos veces en el Sistema I. El compuesto se sometió a la siguiente reacción sin previa purificación.

Síntesis de [5-(2,3-diclorofenoxy)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]acetaldehído (**20**)



En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 1.5 g (3.23 mmol) de **16** en 2 mL de diclorometano. Posteriormente, se adicionaron 10 mL (12.92 mmol) de tribromuro de boro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. En seguida se adicionó agua a la mezcla de reacción, se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL), obteniéndose 1.5g de un liquido viscoso color café oscuro con una sola mancha por ccf y un $R_f = 0.24$ corrido dos veces en el Sistema I. El compuesto se sometió a la siguiente reacción sin previa purificación.

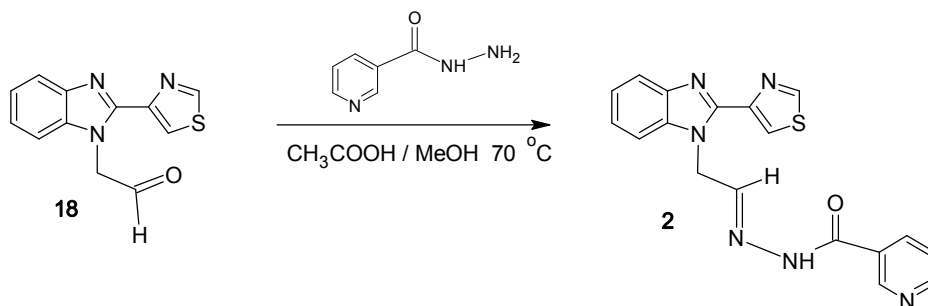
Síntesis de *N*-{(1*E*)-2-[5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1*H*bencimidazol-1-il]etilideno} nicotinhidrazida (1)



En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno se mezclaron 2.11 g (7.10 mmol) de **17**, 1.46 g (10.65 mmol) de nicotinhidrazida y 10 mL de MeOH. Posteriormente, se adicionaron 3 gotas de ácido acético. La mezcla se llevó a 60 °C en condiciones de reflujo durante 1.5 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se dejó enfriar y se le adicionaron 50 mL de agua, precipitando un sólido color café, el cual se separó por filtración al vacío. En seguida el sólido obtenido, se recrystalizó de etanol obteniéndose 2.29 g (77%), de cristales blancos, una sola mancha por ccf con un $R_f = 0.39$ en el Sistema III y p.f. 210.4-211.9 °C.

Datos espectroscópicos (Tabla 7.4., Pag. 41).

Síntesis de *N*-{(1*E*)-2-[2-(1,3-tiazol-4-il)-1*H*bencimidazol-1-il]etilideno} nicotinhidrazida (2)

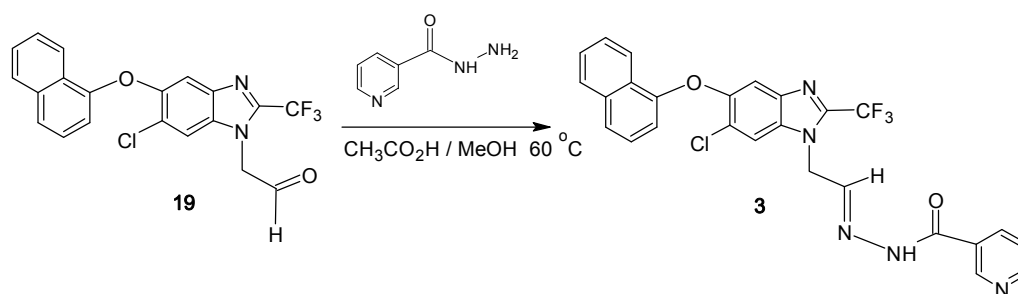


En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno se mezclaron 2.00 g (8.23 mmol) de **18**, 1.69 g (12.34 mmol) de nicotinhidrazida y 10 mL de MeOH. Posteriormente se adicionaron 3 gotas de ácido acético. La mezcla se llevó a reflujo a 60

°C durante 1.5 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se dejó enfriar y se le adicionaron 50 mL de agua, precipitando un sólido color café, el cual se separó por filtración al vacío. En seguida el sólido obtenido, se disolvió en la mínima cantidad de DMF, recristalizándose con mezcla de etanol-agua 1:1. Se obtuvo 1.9 g (77%) de un sólido cristalino color crema, una sola mancha por ccf con un $R_f = 0.33$ (Sistema III) y p.f. 253.9-255.2 °C.

Datos espectroscópicos (Tabla 7.4., Pag. 41).

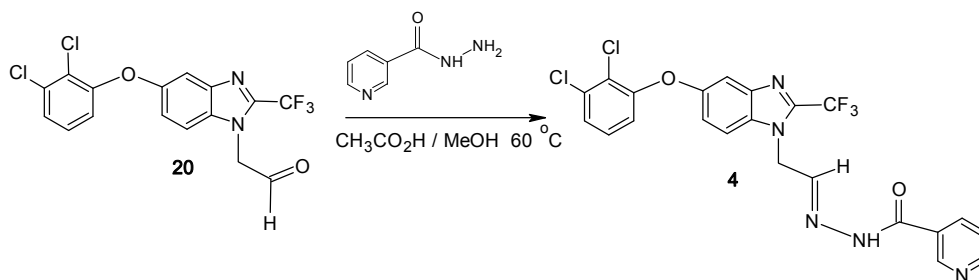
Síntesis de *N*-{(1*E*)-2-[6-cloro-5-(1-naftiloxi)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]etilideno} nicotinhidrazida (**3**)



En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno se mezclaron 1.5 g (3.71 mmol) de **18**, 0.76 g (5.56 mmol) de nicotinhidrazida y 10 mL de MeOH. En seguida se adicionaron 3 gotas de ácido acético. La mezcla se llevó a 55 °C en condiciones de reflujo durante 5 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se dejó enfriar y se le adicionaron 50 mL de agua, precipitando un sólido color café, el cual se separó por filtración al vacío. Posteriormente, el sólido obtenido, se disolvió en 50 mL de éter isopropílico, se filtró la parte no disuelta en eter y finalmente el compuesto se precipitó del filtrado con hexano. Se obtuvo 1.46 g (75%) de un sólido blanco, una sola mancha por ccf con un $R_f = 0.46$ (Sistema III) (punto de fusión no determinado debido a mezcla de mezcla de regioisómeros).

Datos espectroscópicos (Tabla 7.4., Pag. 41).

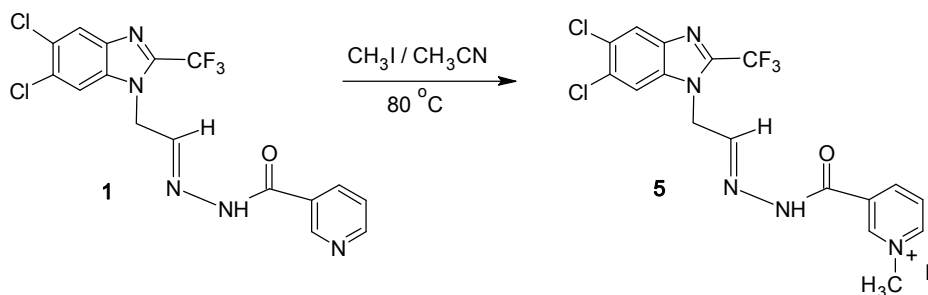
Síntesis de *N*-{[(1*E*)-2-[5-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]etilideno} nicotinhidrazida (4)



En un matraz bola de 125 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno se mezclaron 1.5 g (3.85 mmol) de **20**, 0.79 g (5.77 mmol) de nicotinhidrazida y 10 mL de MeOH. En seguida se adicionaron 3 gotas de ácido acético. La mezcla se llevó a 55 °C en condiciones de reflujo durante 5 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le adicionaron 50 mL de agua, precipitando un sólido color café, el cual se separó por filtración al vacío. Posteriormente, el sólido obtenido, se disolvió en 50 mL de éter isopropílico, la parte insoluble se separó por filtración. Al filtrado se le adicionó hexano para precipitar un sólido blanco 1.54 g (79%), que presentó una sola mancha por ccf con un $R_f = 0.41$ (Sistema III) (punto de fusión no determinado debido a mezcla de regioisómeros).

Datos espectroscópicos (Tabla 7.4., Pág. 41).

Síntesis de yoduro de 3-[[[(1*E*)-1-{2-[5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]etilideno}hidrazinil]carbonil]-1-metilpiridinio (5)

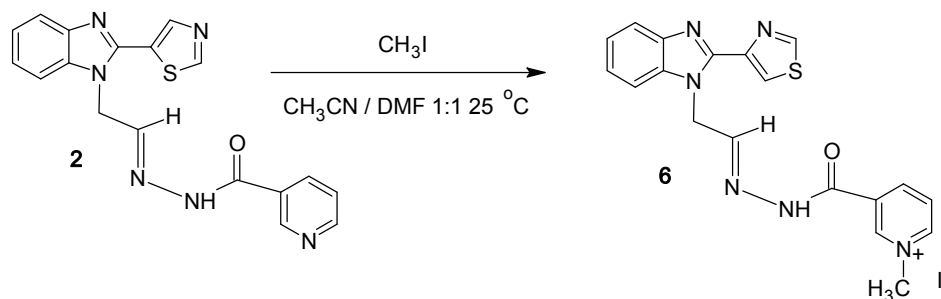


En un matraz bola de 50 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno se mezclaron 1.0 g (2.40 mmol)

de **1**, 1.19 mL (19.2 mmol) de yoduro de metilo en 10 mL de acetonitrilo. La mezcla se llevó a reflujo a 80 °C durante 3 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se dejó enfriar y se le adicionaron 0.2 g de carbón activado, poniéndose a reflujo por 1 hora. Posteriormente, la suspensión de reacción se separó por filtración. El filtrado fue concentrado hasta evaporación. El producto obtenido se resuspendió en acetato de etilo y se filtró. Se obtuvo 1.00 g (74%) de un sólido color amarillo, R_f no determinado, p.f. 228.1-228 °C, (funde con descomposición).

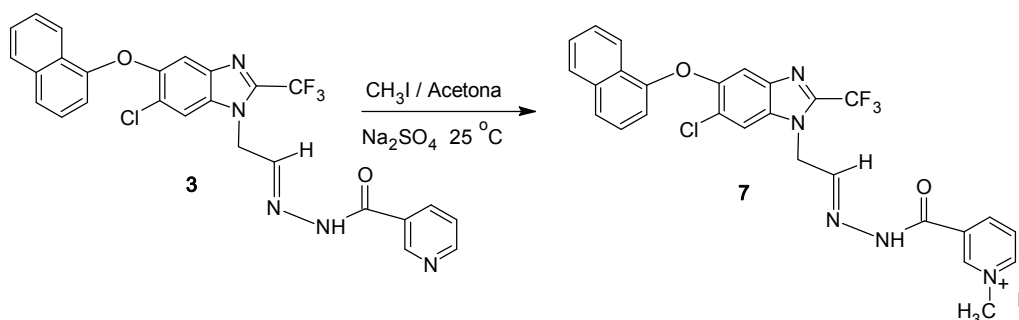
Datos espectroscópicos (Tabla 7.5., Pag. 49).

Síntesis de yoduro de 3-[[*(1E)*-1-{2-[2-(1,3-tiazol-4-il)-1*H*-bencimidazol-1-il]etilideno}hidrazinil]carbonil]-1-metilpiridinio (**6**)



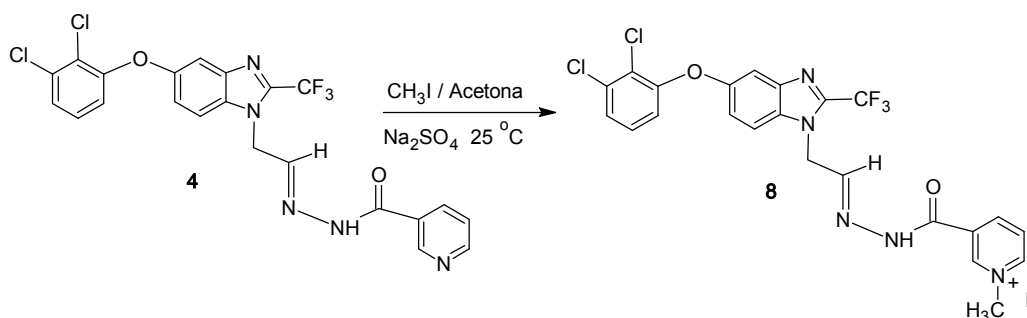
En un matraz bola de 50 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno se mezclaron 0.7 g (1.93 mmol) de **2**, 0.96 mL (8 eq.) de yoduro de metilo en 10 mL de acetonitrilo/DMF 1:1. La mezcla se agitó durante 40 h, a temperatura ambiente comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. Posteriormente, se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción y se resuspendió el producto con acetonitrilo y se filtro. Se obtuvieron 0.67 g (69%) de un sólido color amarillo, R_f no determinado, p.f. 196.5-197.7 °C, (funde con descomposición). Datos espectroscópicos (Tabla 7.5., Pag. 49).

Síntesis de yoduro de 3-[[*(1E)*-1-{2-[6-cloro-5-(1-naftiloxi)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]etilideno}hidrazinil]carbonil]-1-metilpiridinio (**7**)



En un matraz bola de 50 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 0.59 g (1.12 mmol) de **3**, 0.56 mL (8.96 mmol) de yoduro de metilo, 1g de sulfato de sodio anhidro en 10 mL de acetona. La mezcla se agitó durante 40 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. Posteriormente, la suspensión se separó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad por cinco días. Finalmente, el sólido obtenido se resuspendió en acetona y éter isopropílico anhidro y posteriormente se filtro. Se obtuvieron 0.55 g (73%) de un sólido color amarillo, R_f no determinado, p.f. 238 °C, (funde con descomposición). Datos espectroscópicos (Tabla 7.5., Pag. 49).

Síntesis de yoduro de 3-[[*(1E)*-1-{2-[5-(2,3-diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]etilideno}hidrazinil]carbonil]-1-metilpiridinio (**8**)

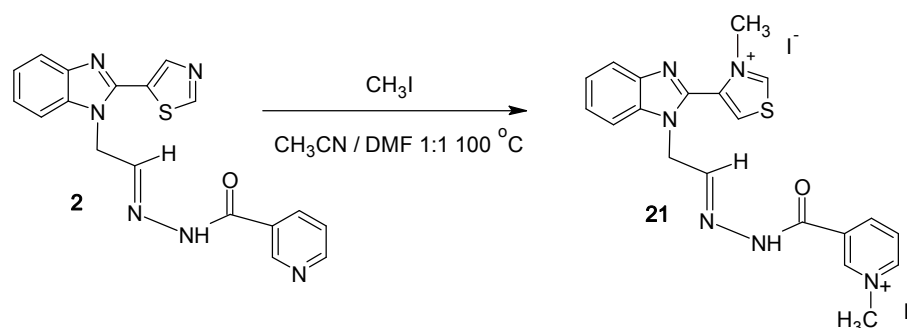


En un matraz bola de 50 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 0.7 g (1.37 mmol) de **4**, 0.68 mL (10.96 mmol) de yoduro de metilo, 1g de sulfato de sodio anhidro en 10 mL

de acetona. La mezcla se agitó durante 40 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. Posteriormente, la suspensión se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad por cinco días. Finalmente el sólido obtenido se resuspendió en acetona y éter isopropílico anhidro y posteriormente se filtro. Se obtuvieron 0.75 g (85%) de un sólido color amarillo, R_f = no determinado y p.f. = 217.4 °C, (funde con descomposición).

Datos espectroscópicos (Tabla 7.5., Pag. 49).

Síntesis de yoduro de 3-[[[(1E)-1-{2-[2-(3-metil-1,3-tiazol-3-ino-5-il)-1H-bencimidazol-1-il]etilideno}hidrazinil]carbonil}-1-metilpiridinio (21)

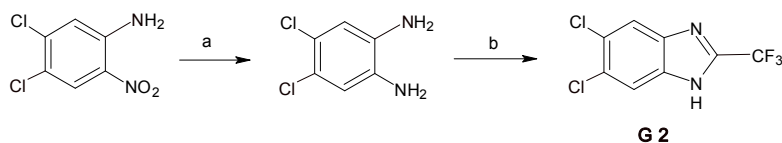


En un matraz bola de 50 mL, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 0.3 g (0.82 mmol) de 1, 0.41 mL (6.56 mmol) de yoduro de metilo en 10 mL de acetonitrilo/DMF. La mezcla se llevó a reflujo a 100 °C durante 3 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se dejó enfriara temperatura ambiente. Posteriormente la suspensión se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto obtenido se resuspendió en acetonitrilo y se filtro. Se obtuvieron 0.31 g (58%) de un sólido color amarillo, R_f no determinado y p.f. 211.0-211.9 °C, (funde con descomposición).

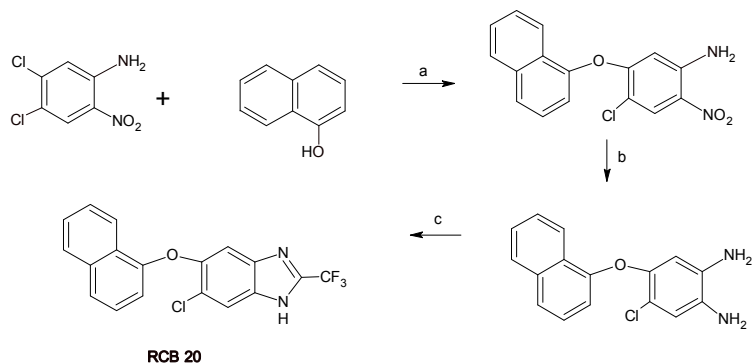
Datos espectroscópicos (Tabla 7.5., Pag. 49).

APENDICE II

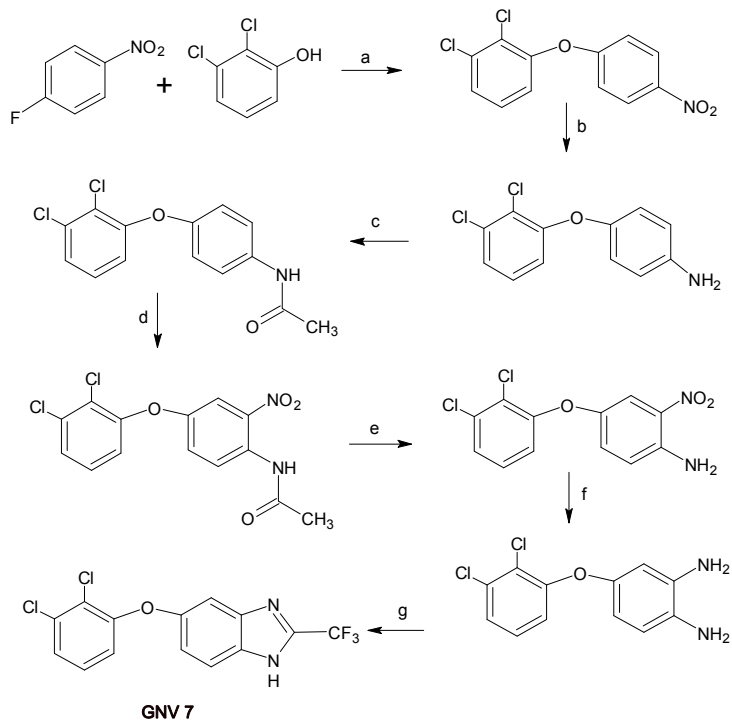
Rutas sintéticas seguidas para la síntesis de **G 2**, **GNV 7** y **RCB 20**



a) H₂ / Ni-Raney/MeOH; b) CF₃COOH, HCl, calor, reflujo, 3h.

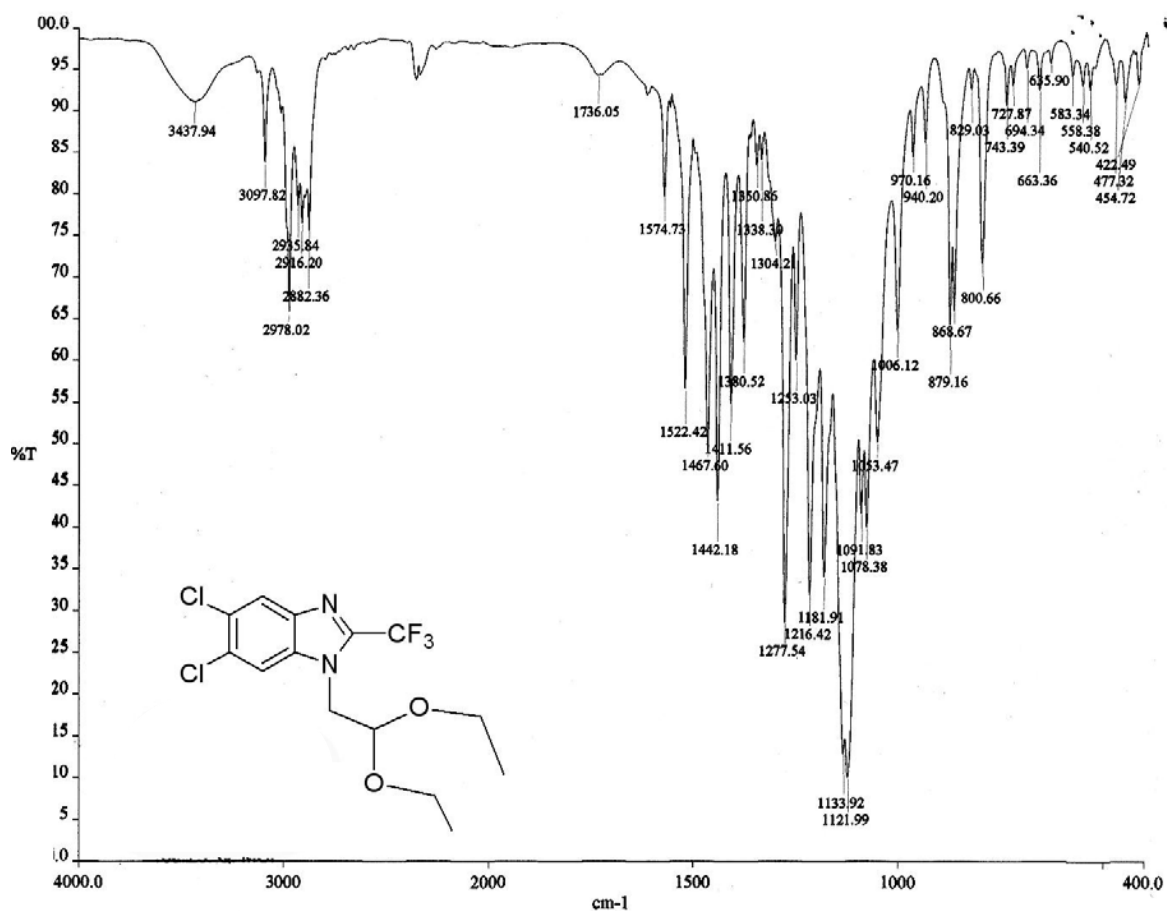


a) K₂CO₃/DMF reflujo, 125 °C, 3h; b) H₂ / Ni-Raney/MeOH; c) CF₃COOH, HCl, calor, reflujo, 3h.

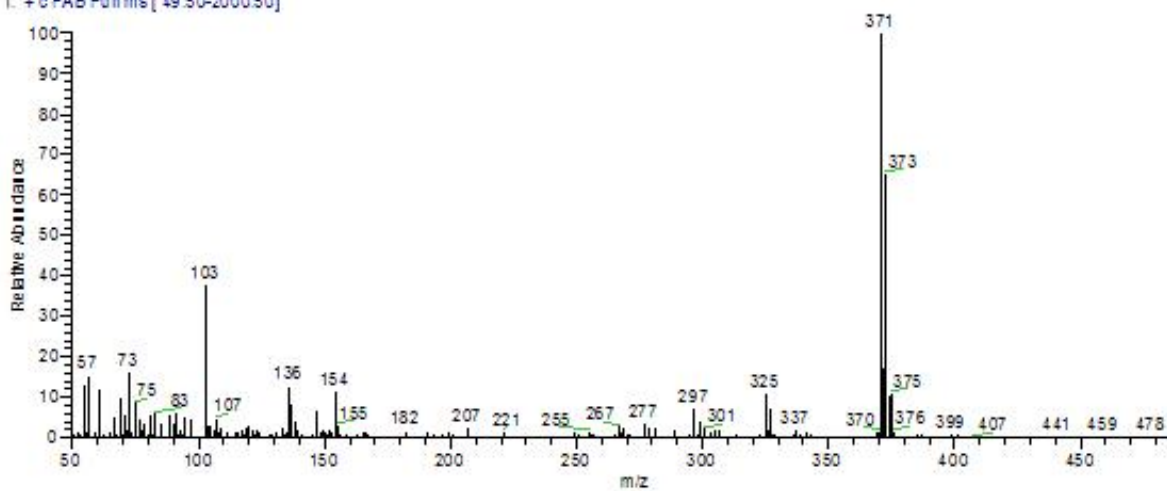


a) K₂CO₃/DMF reflujo, 125 °C, 3h; b) H₂ / Ni-Raney/MeOH; c) Ac₂O, H₂SO₄ <80 °C; d) HNO₃ conc/ Ac₂O <10 °C; e) KOH/ etanol f) H₂ / Ni-Raney/MeOH; g) CF₃COOH, HCl, calor, reflujo, 3h.

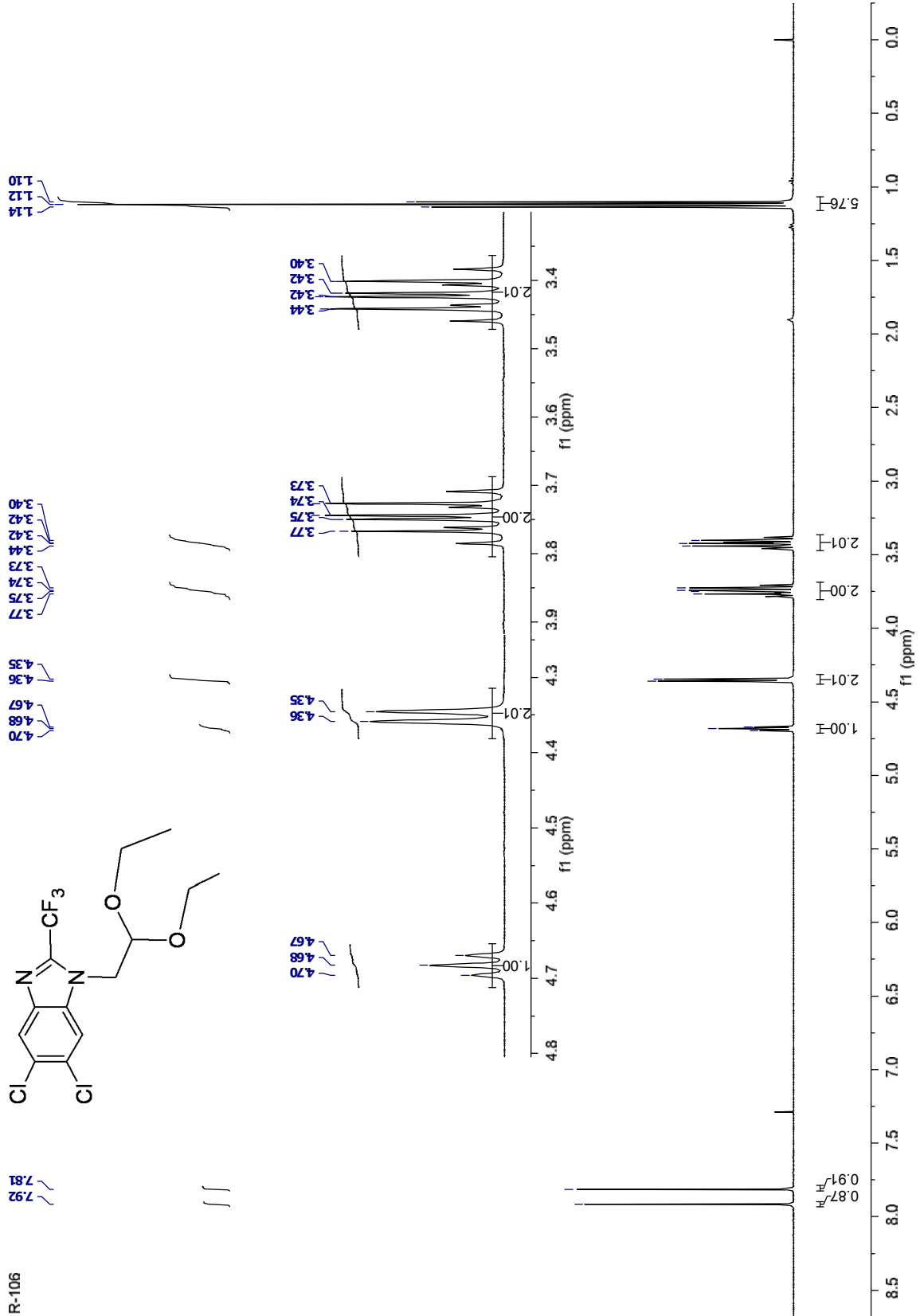
APENDICE III Espectros



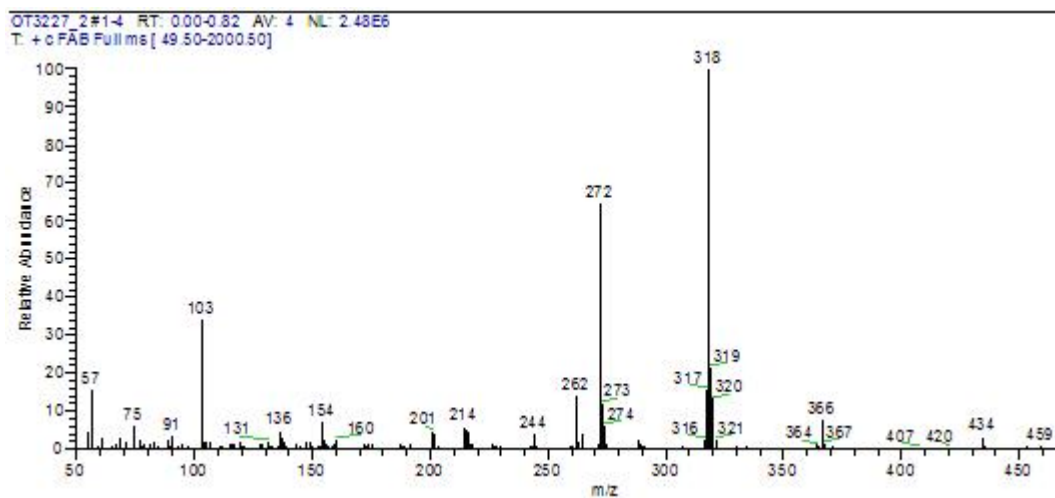
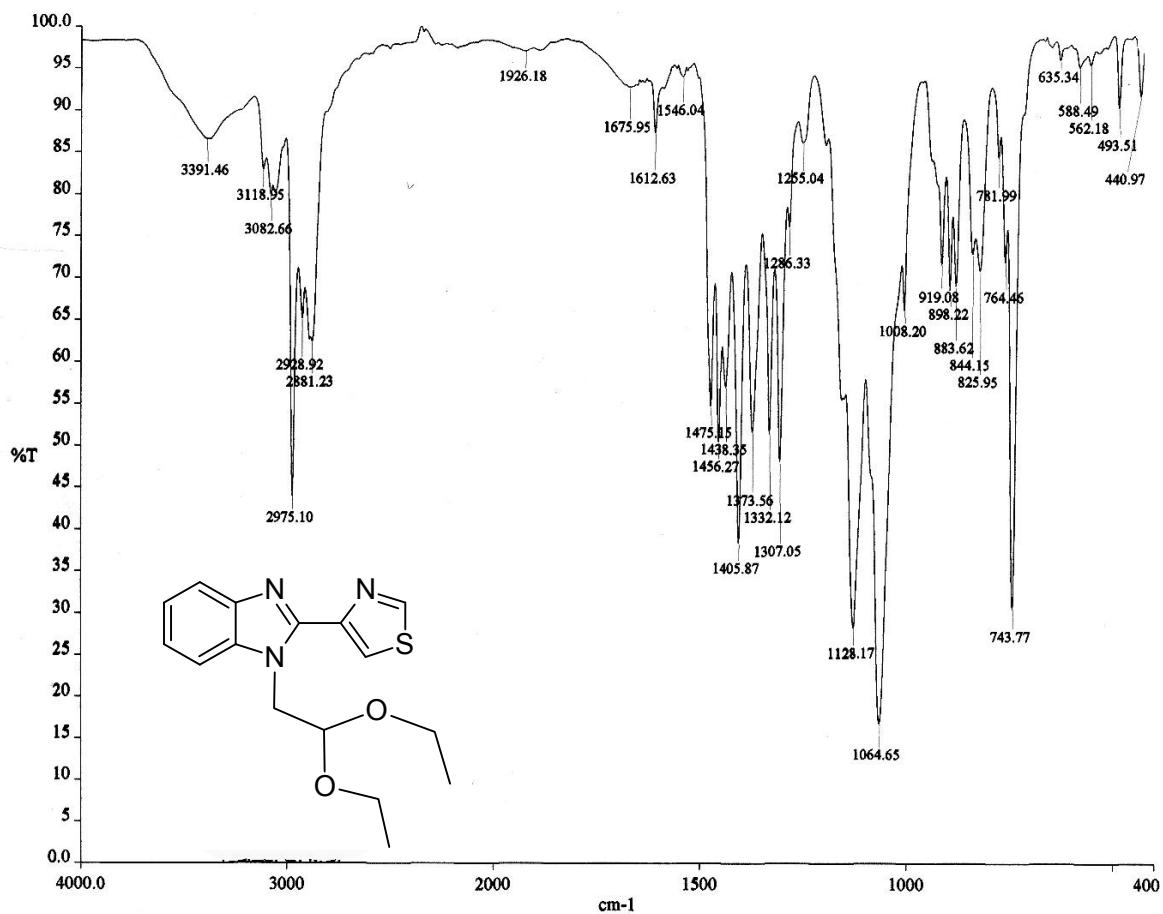
OT3229 1#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 2.10E6
T: +c FAB Fullms [49.50-2000.50]



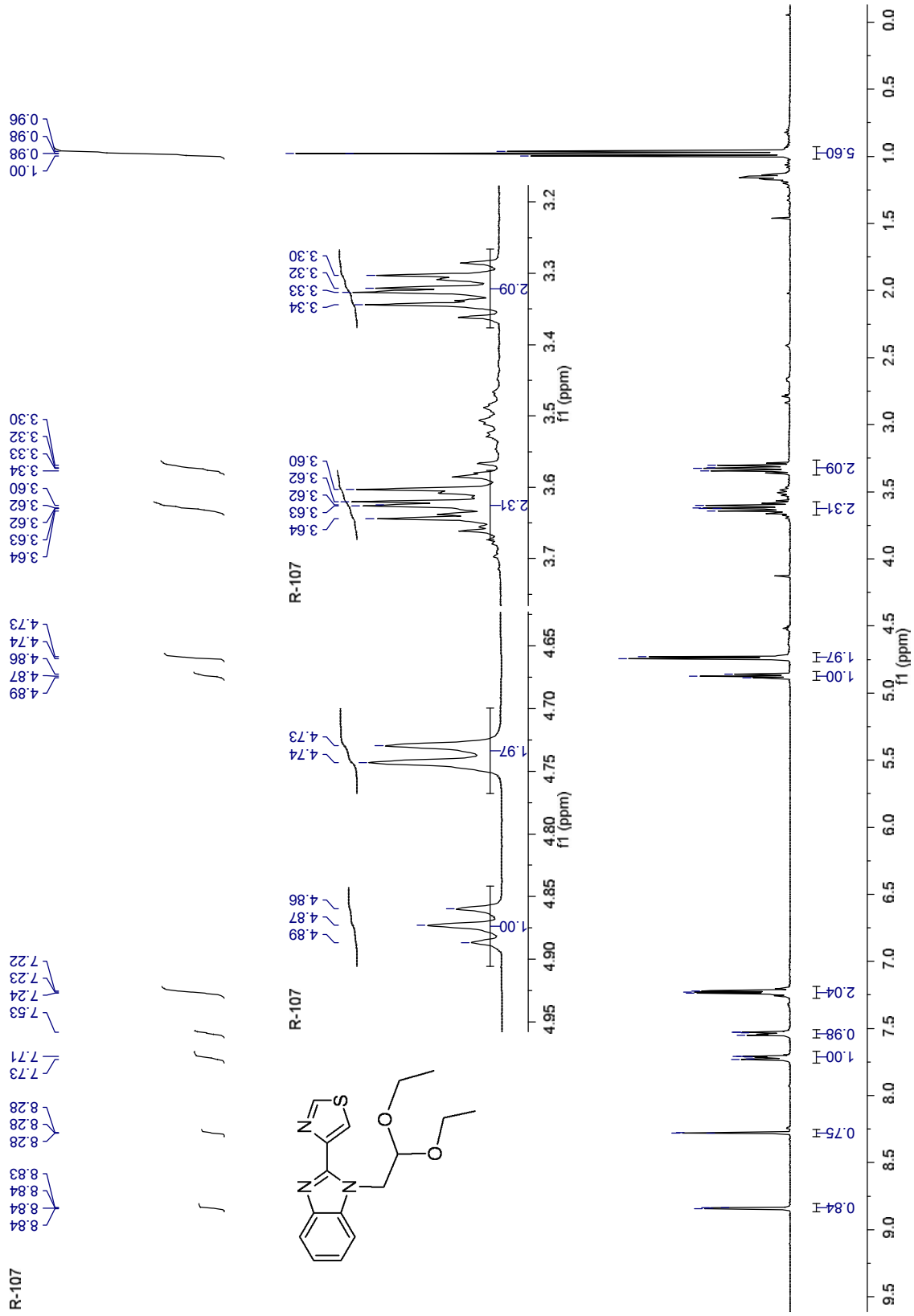
Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 13.



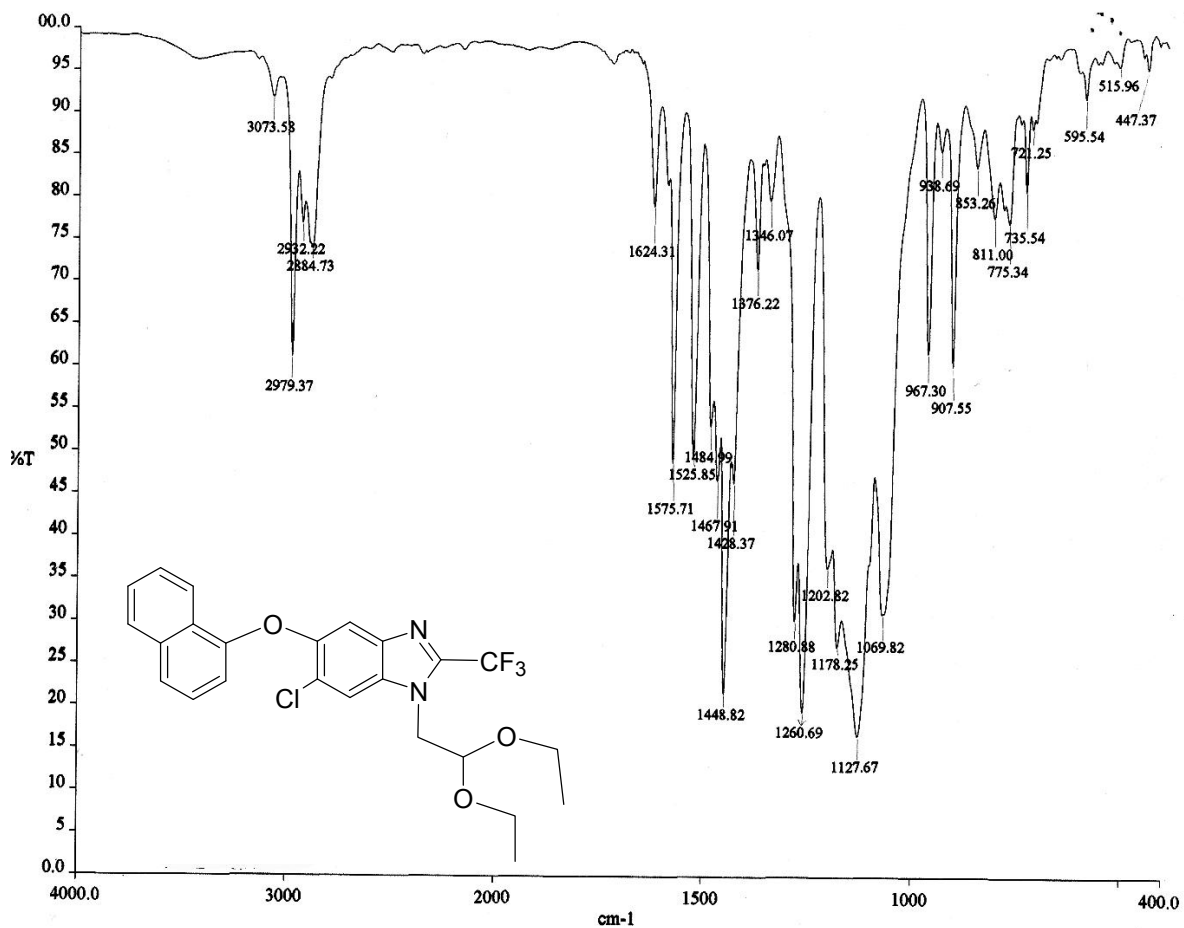
Espectro de RMN ¹H del compuesto 13



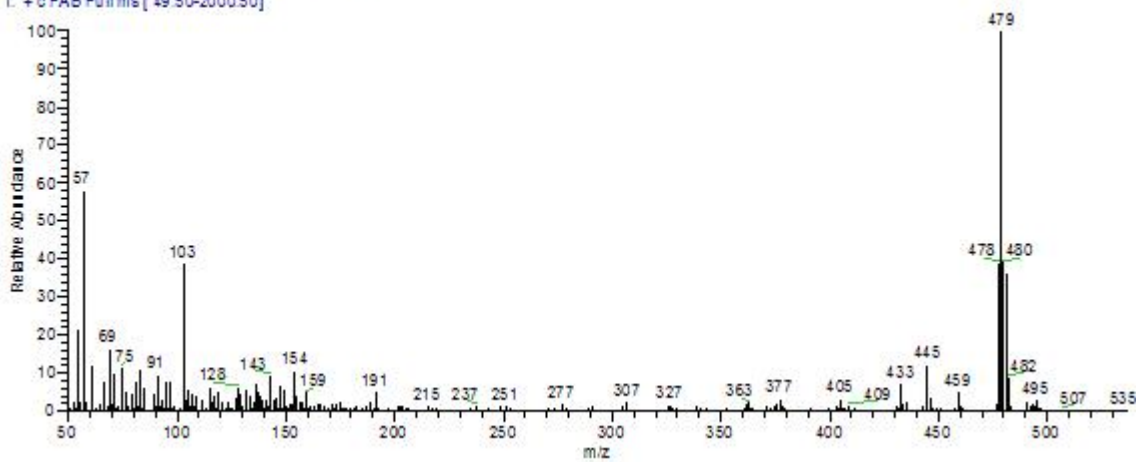
Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 14.



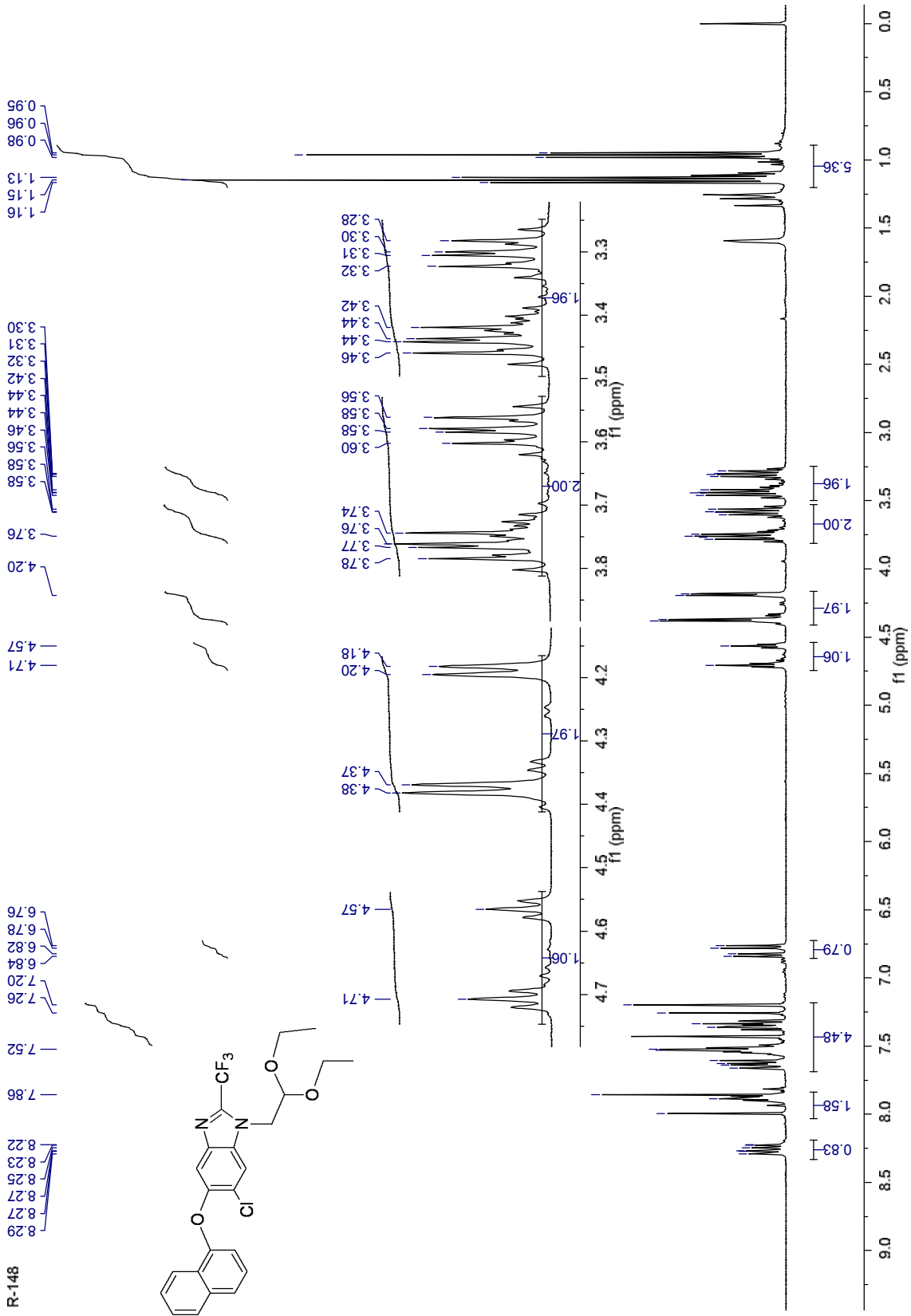
Espectro de RMN ¹H del compuesto 14



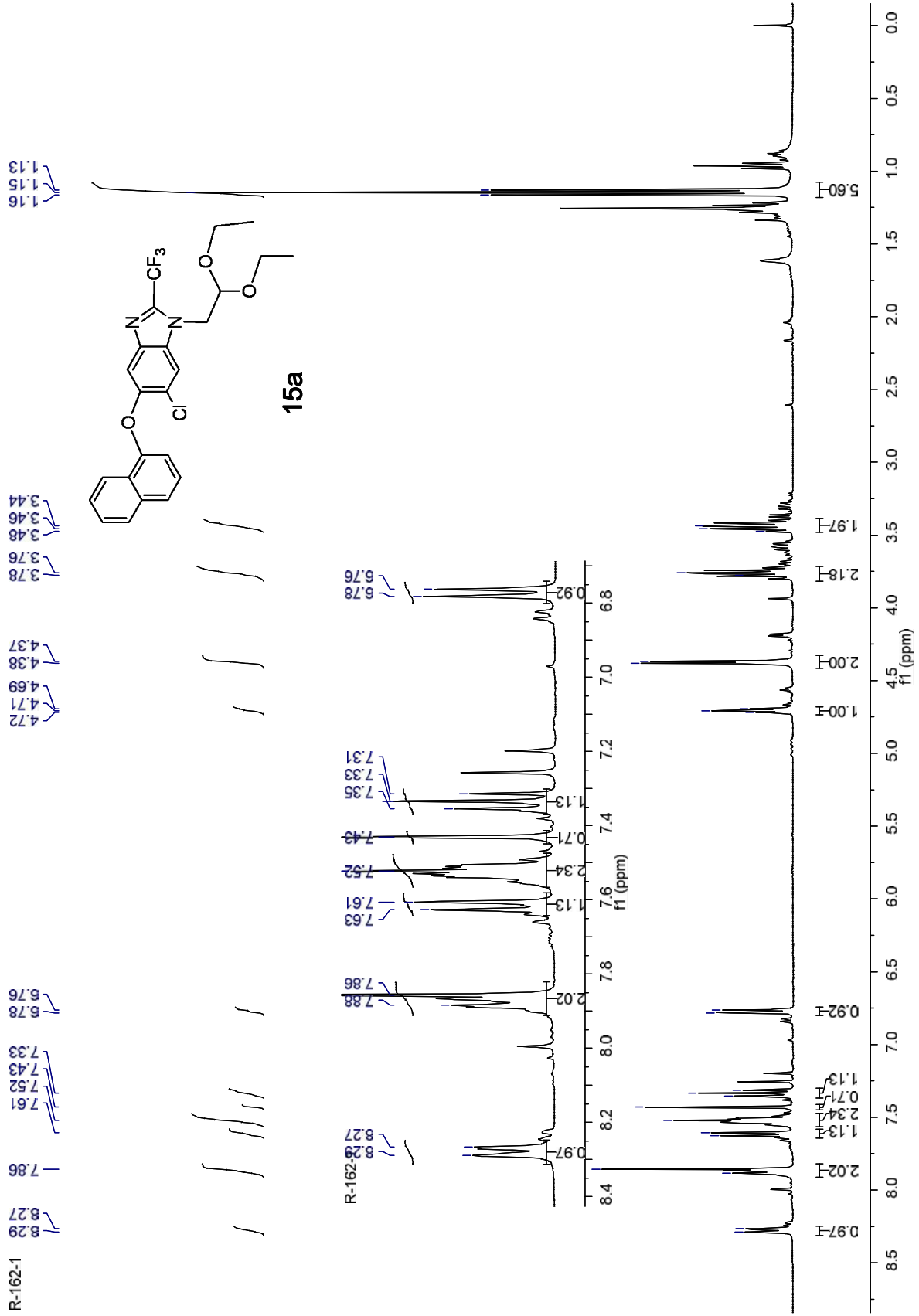
OT3228_1#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 3.50E6
T: +c FAS Full ms [49.50-2000.50]



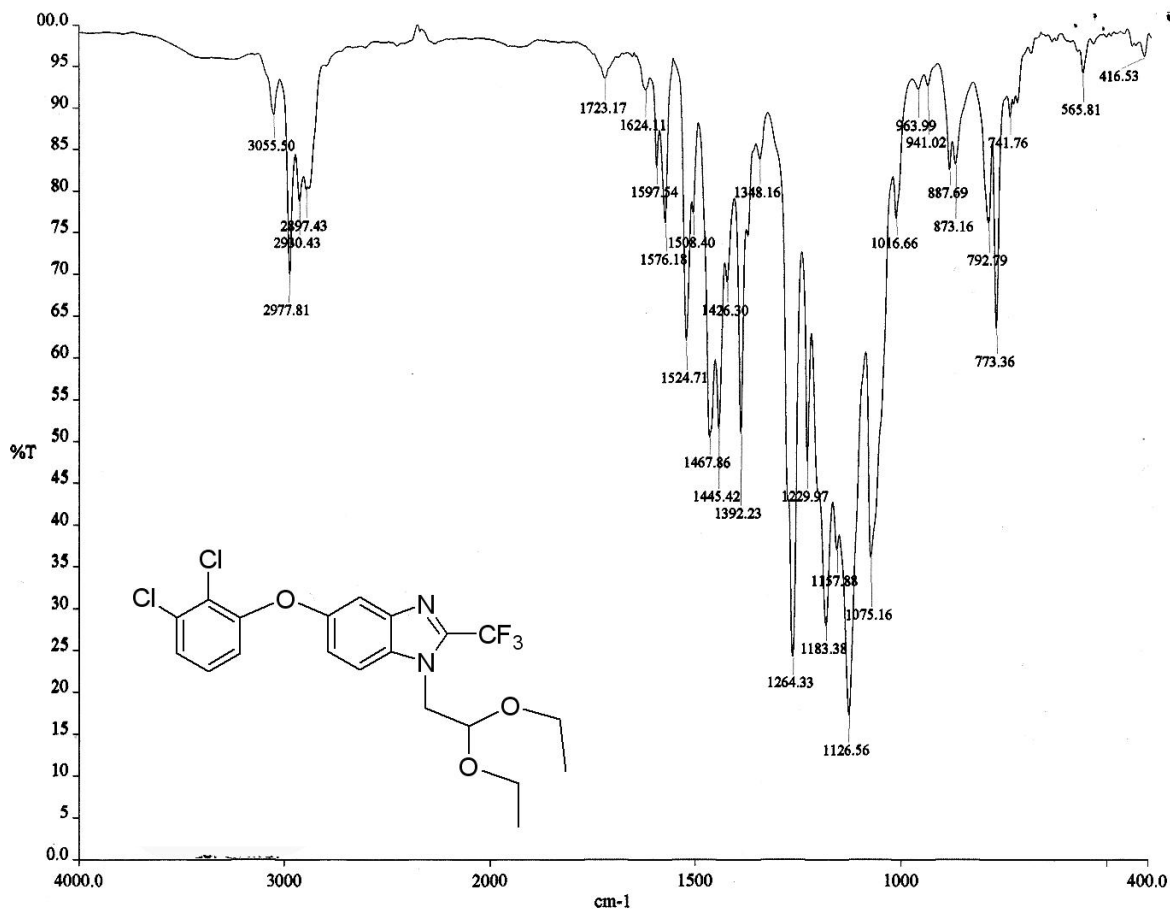
Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 15.



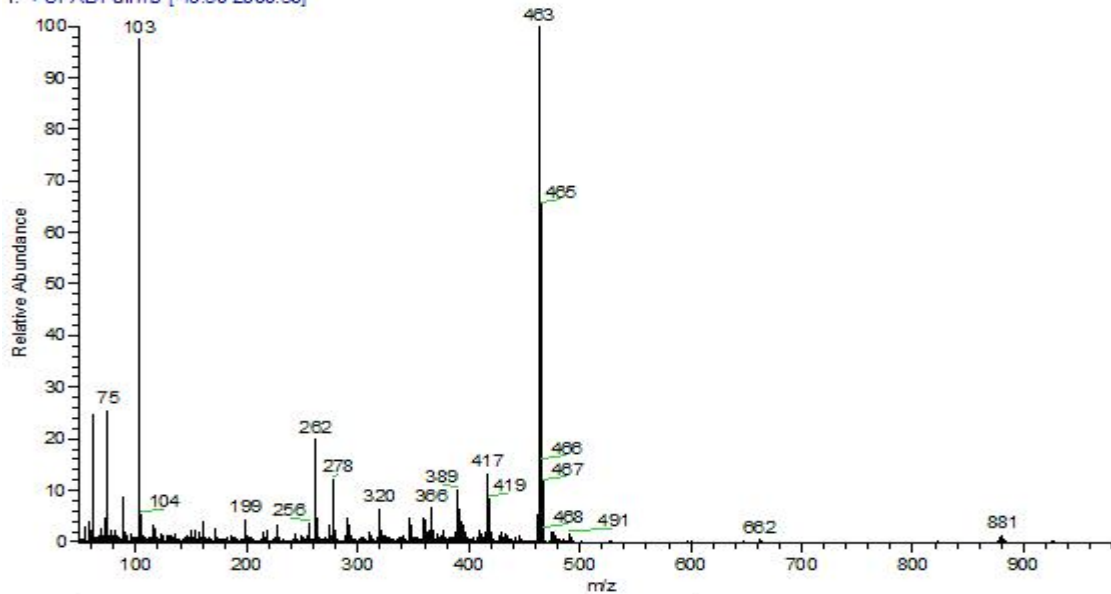
Espectro de RMN ^1H del compuesto **15** (mezcla de regioisómeros)



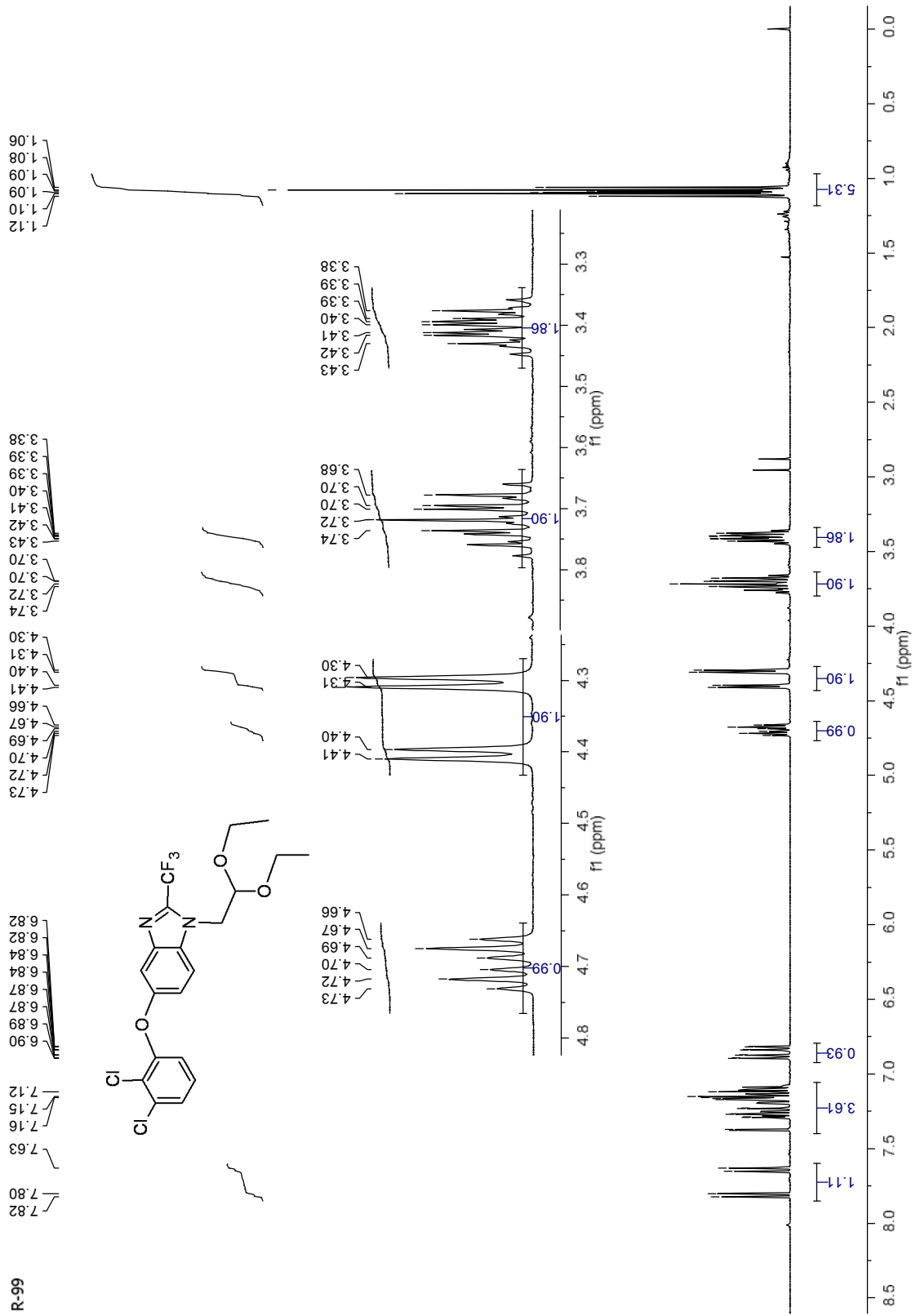
Espectro de RMN ¹H del compuesto 15a



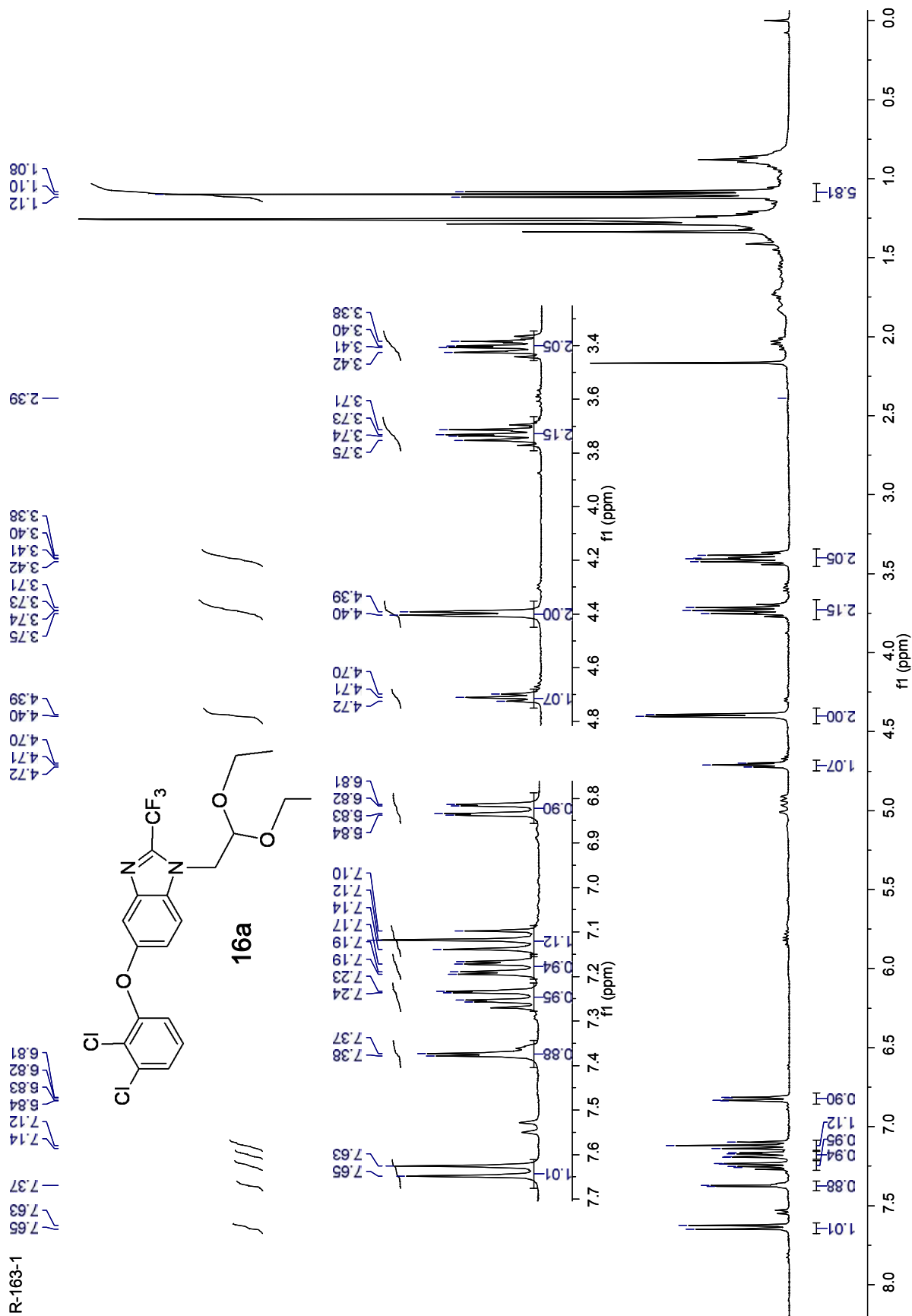
OT2486 1#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 1.41E7
T: + cFAB Fullms [49.50-2000.50]



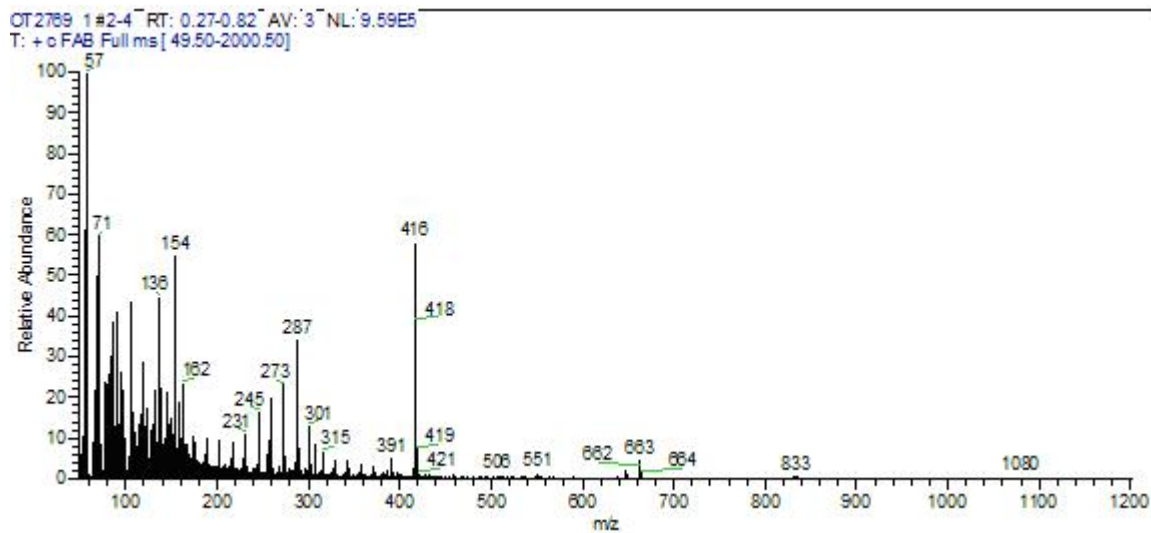
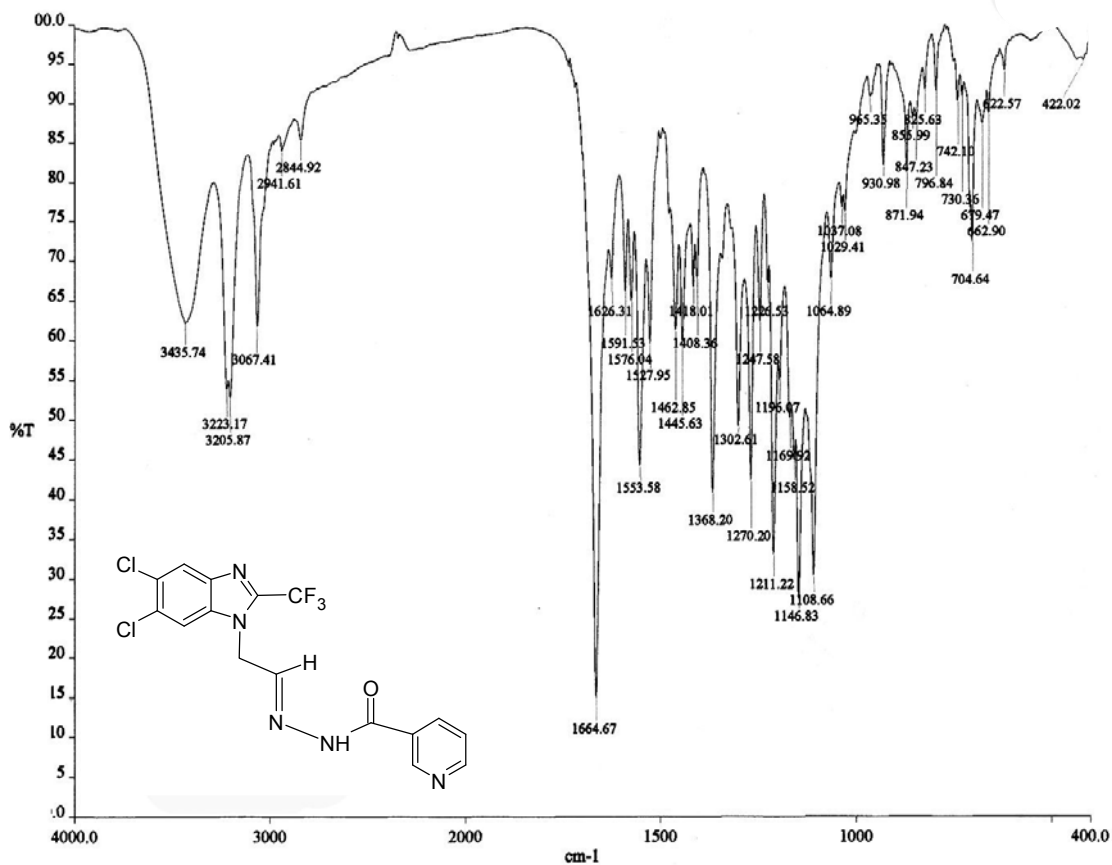
Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 16



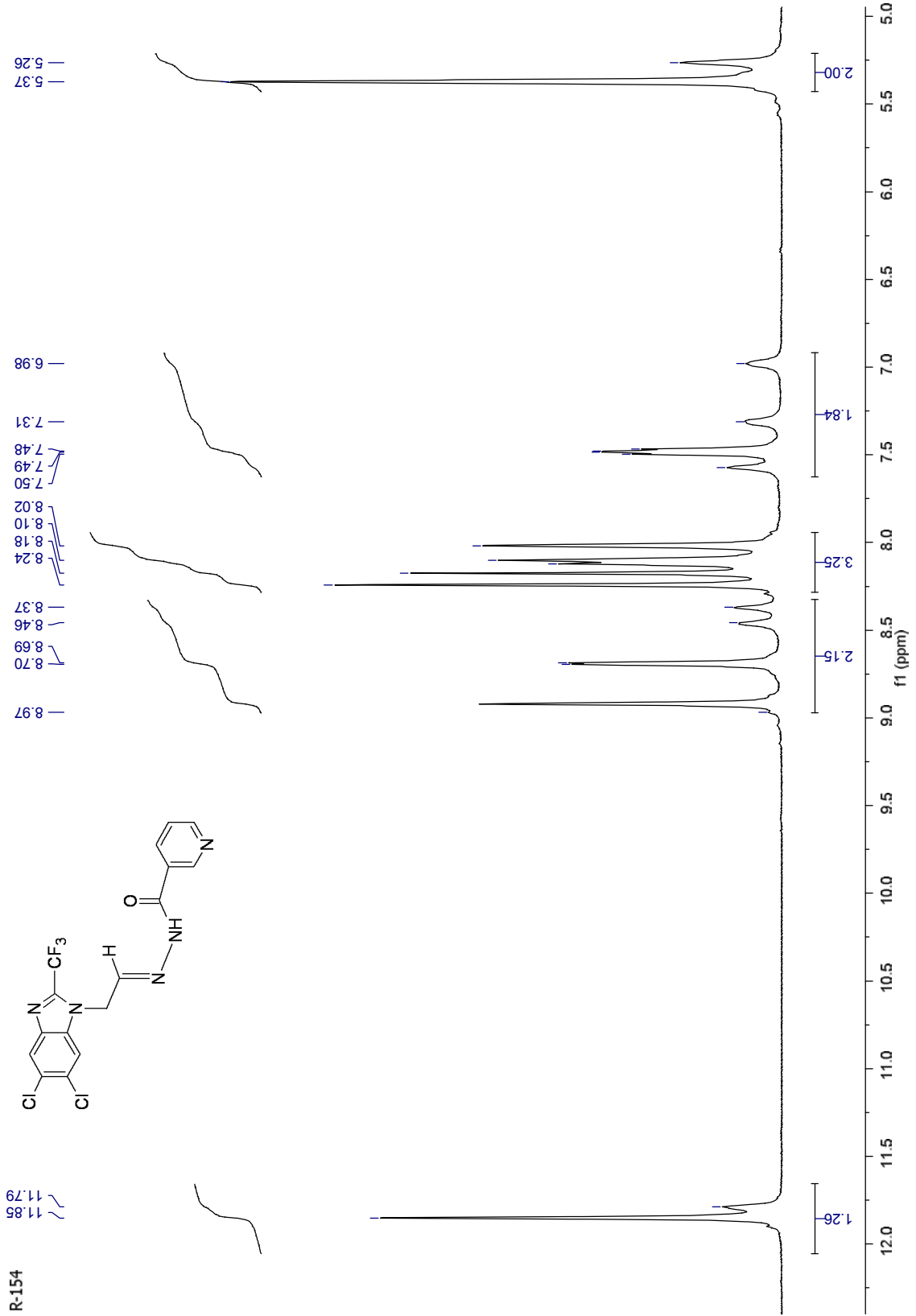
Espectro de RMN ¹H del compuesto 16 (mezcla de regioisómeros)



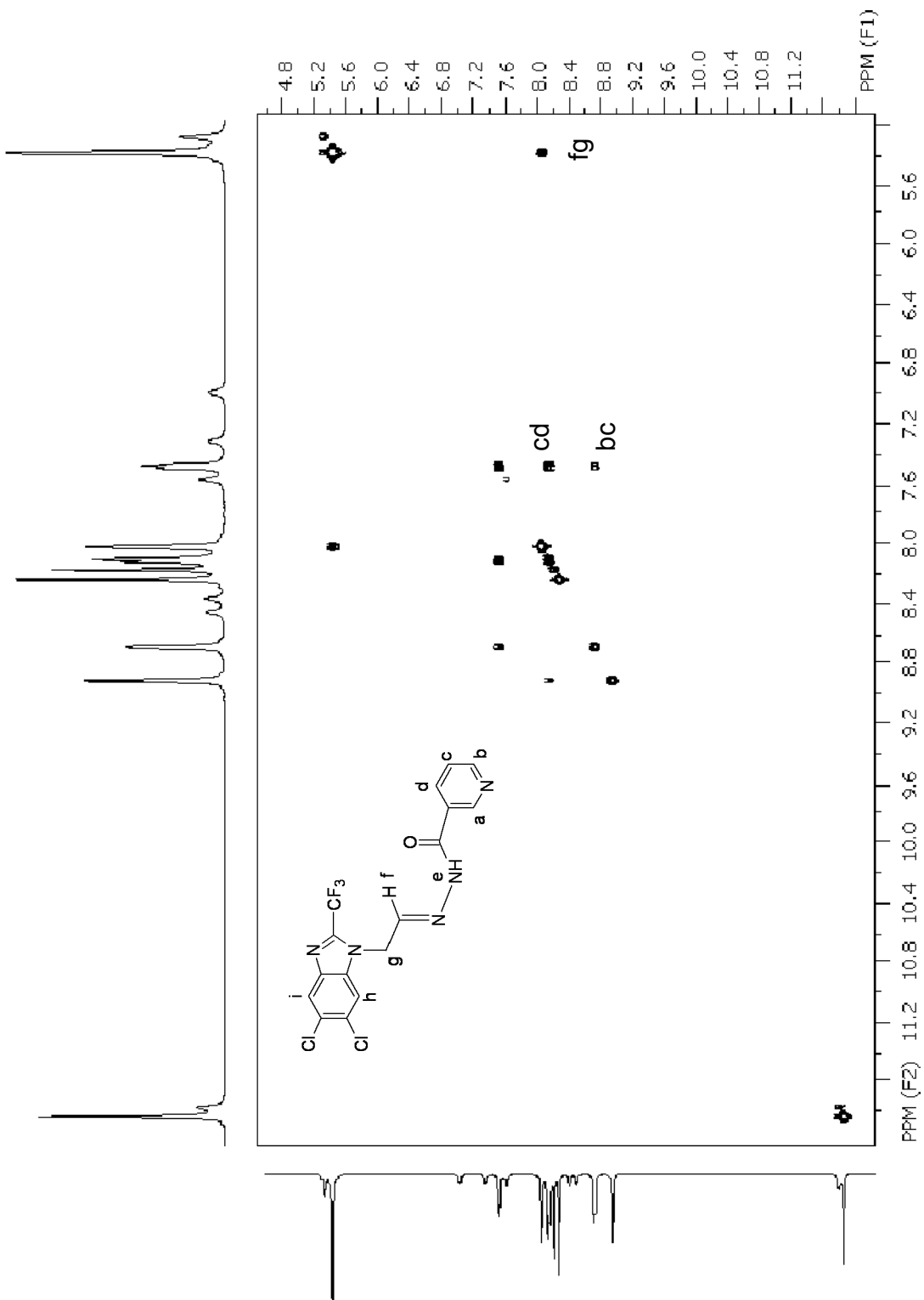
Espectro de RMN ¹H del compuesto 16a



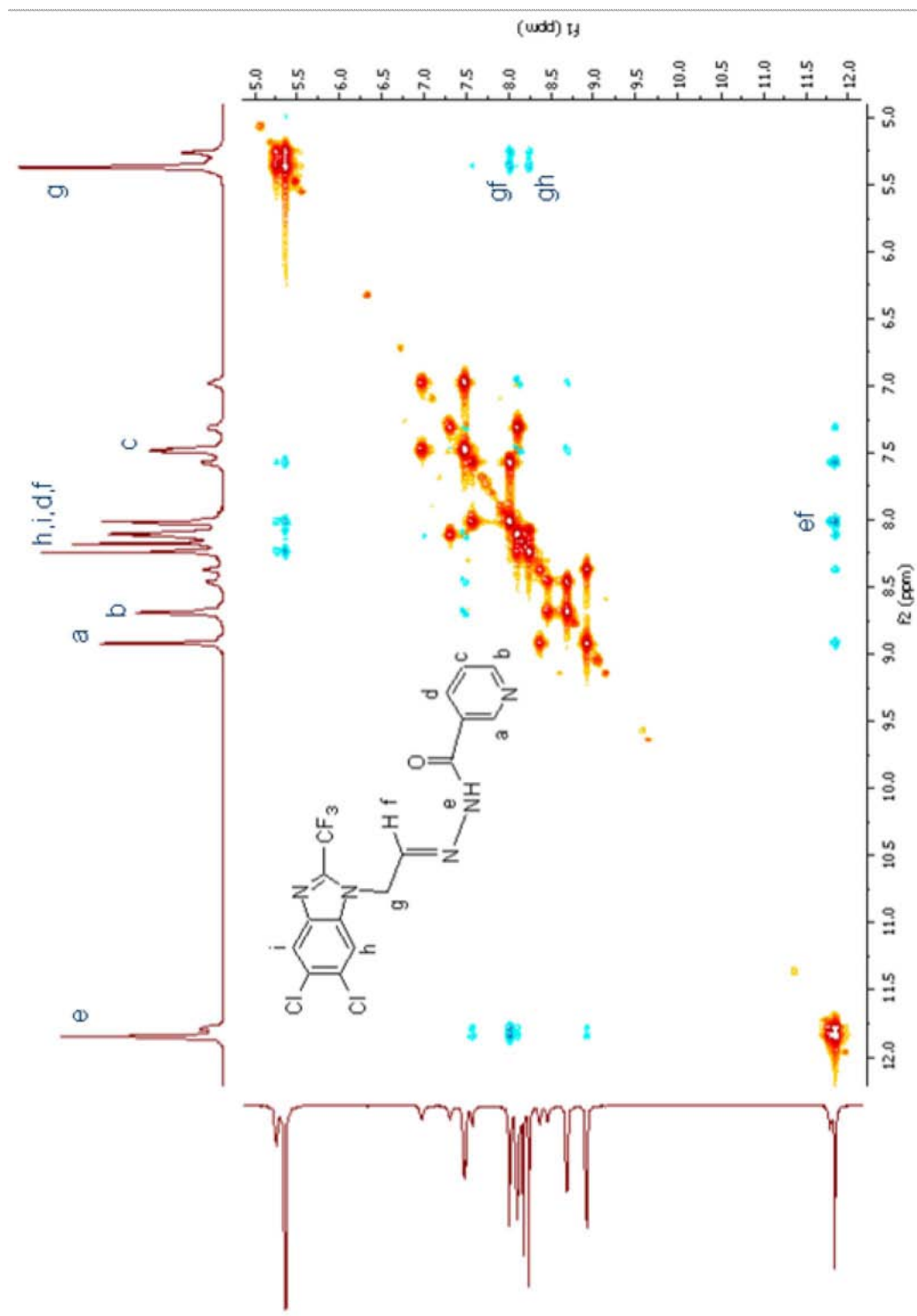
Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 1.



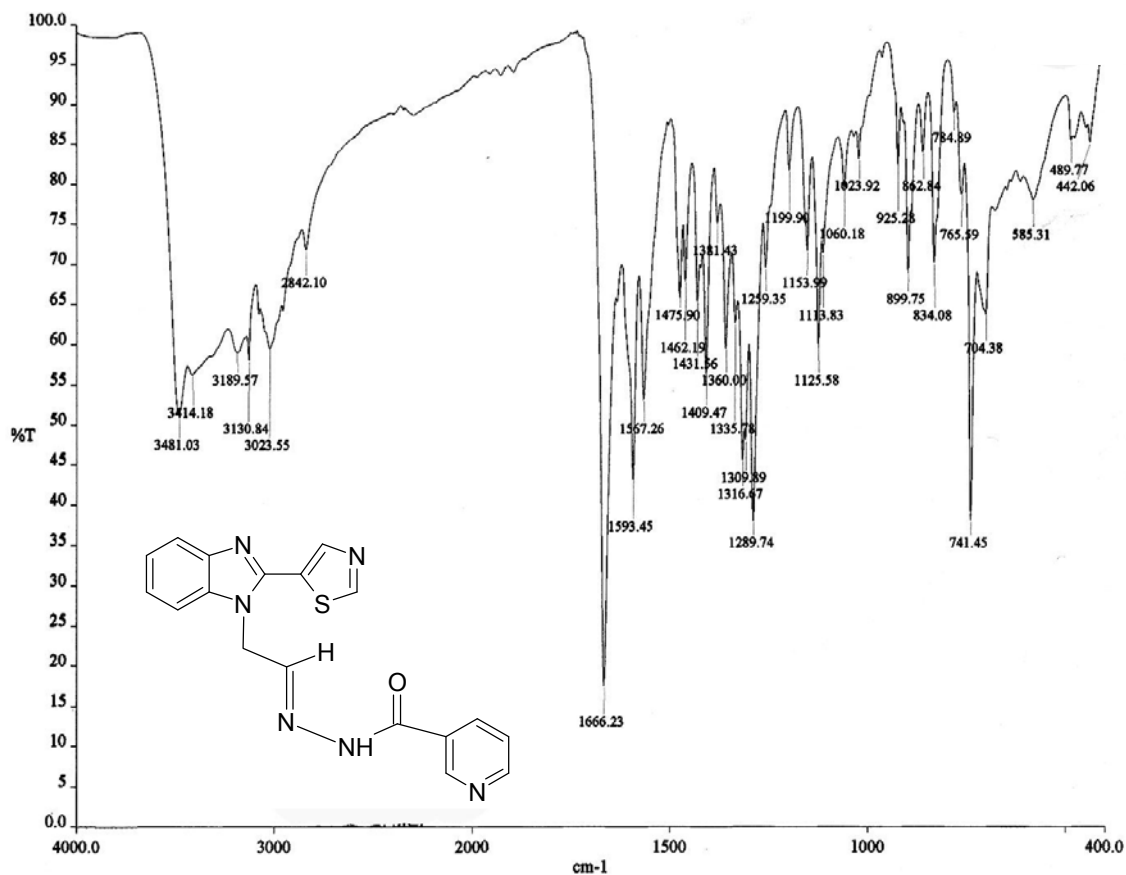
Espectro de RMN ¹H del compuesto 1



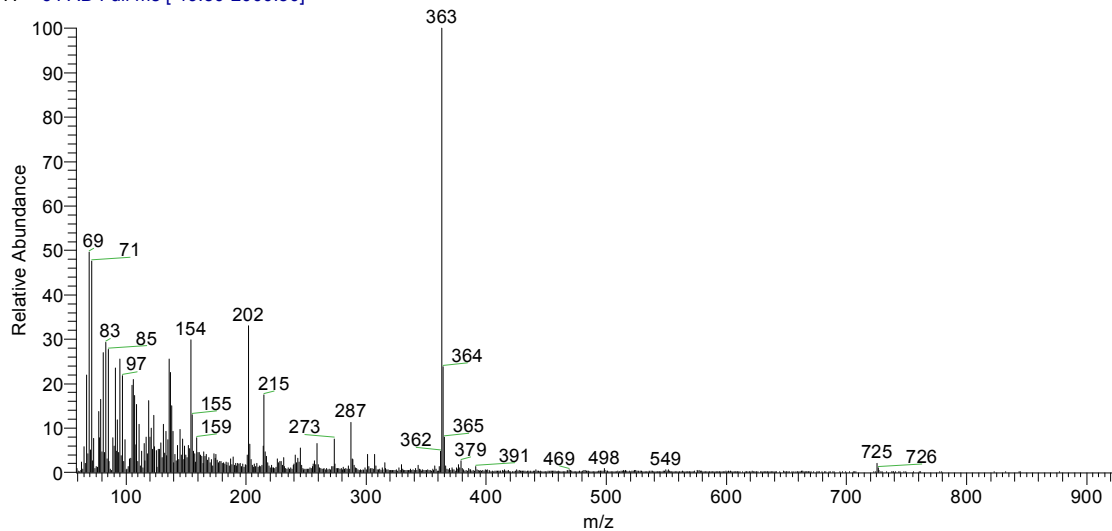
Espectro ¹H-¹H COSY del compuesto 1



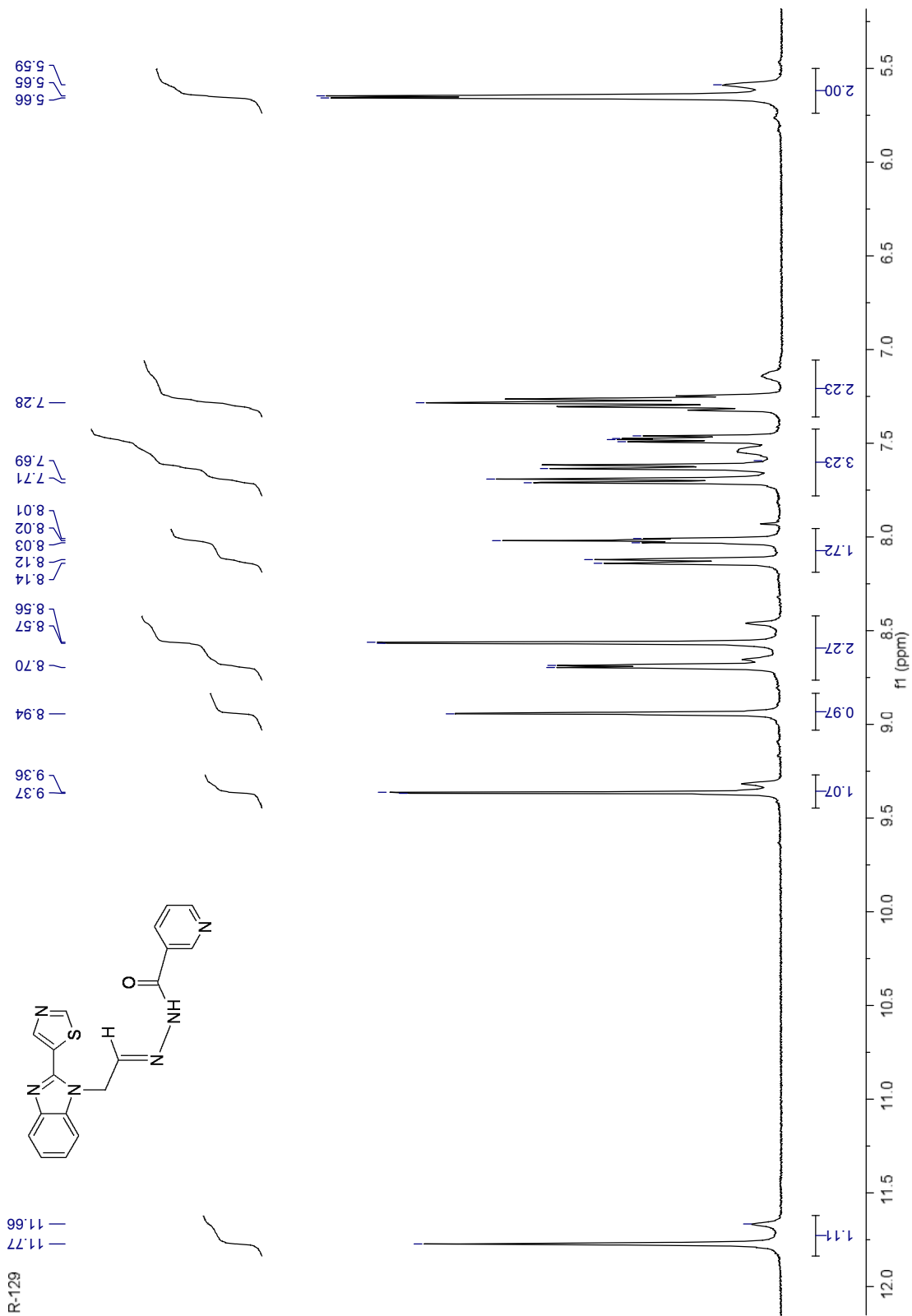
Espectro NOESY del compuesto 1



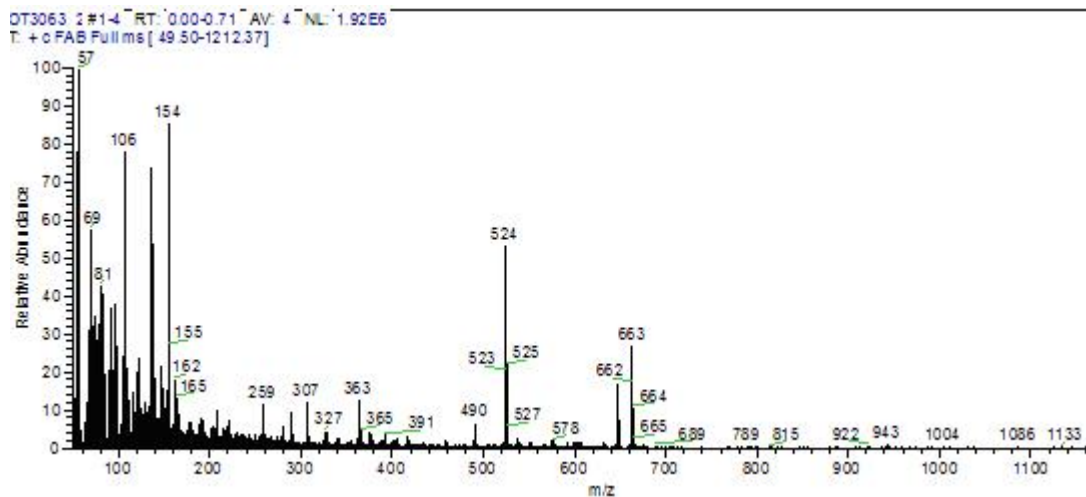
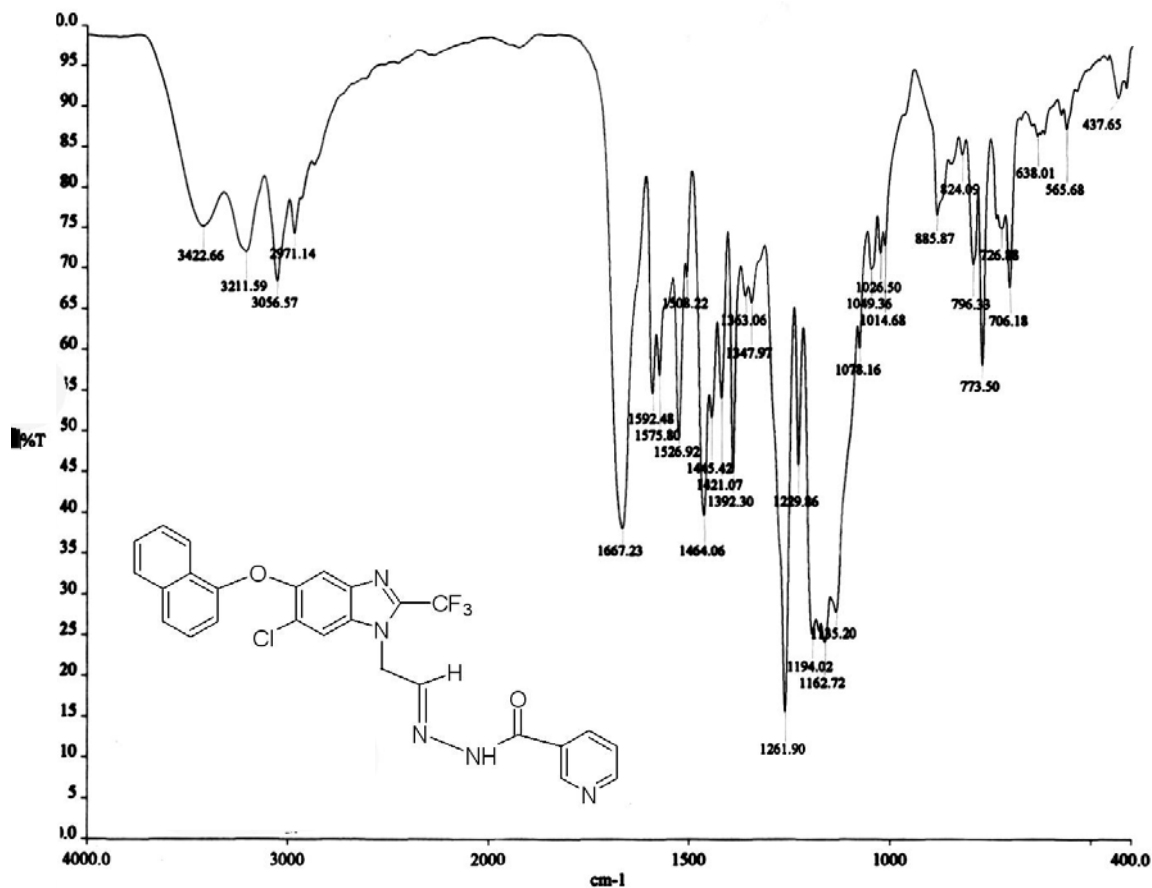
OT2773 1 #2-4 RT: 0.27-0.82 AV: 3 NL: 6.70E6
T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]



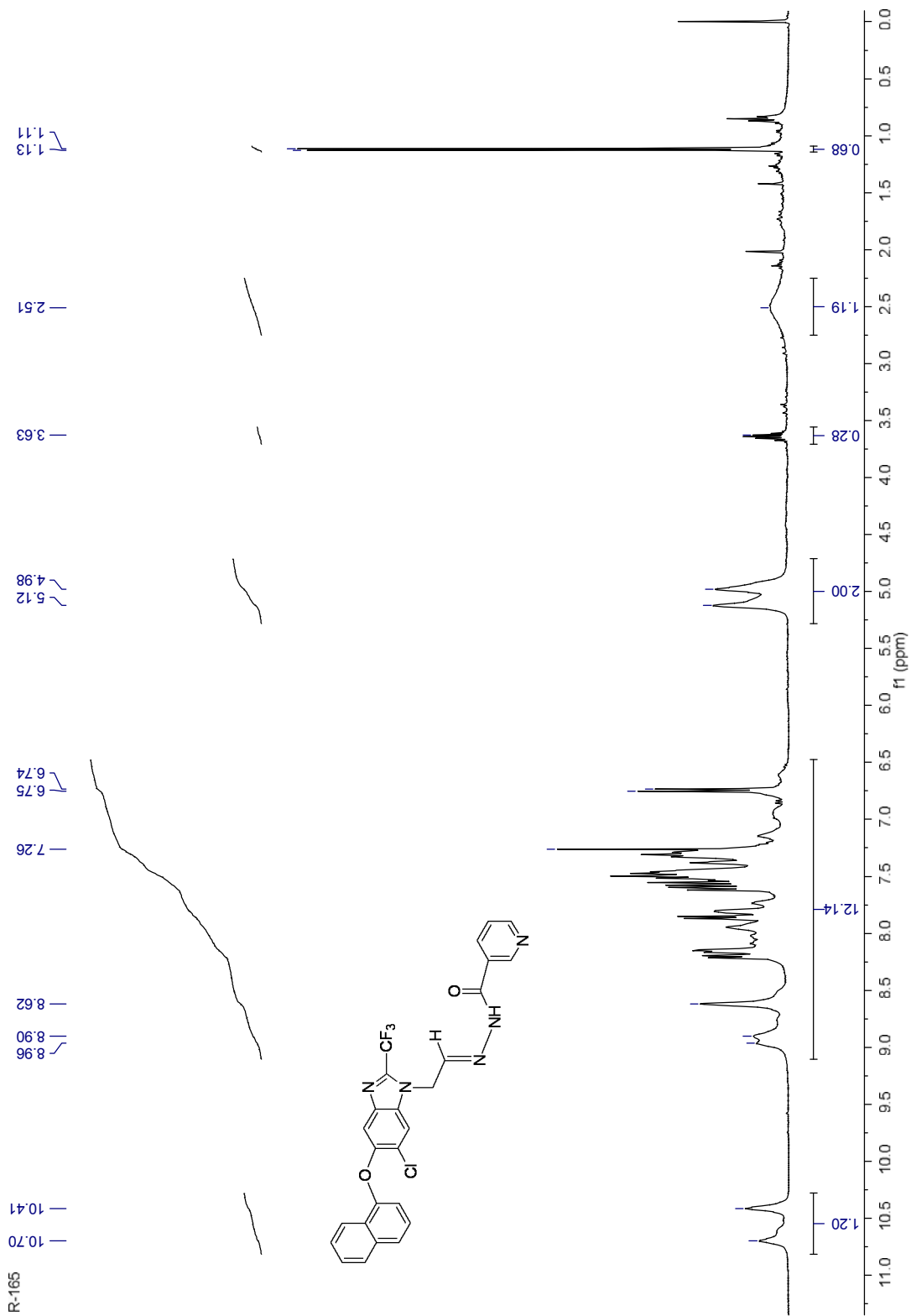
Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 2.



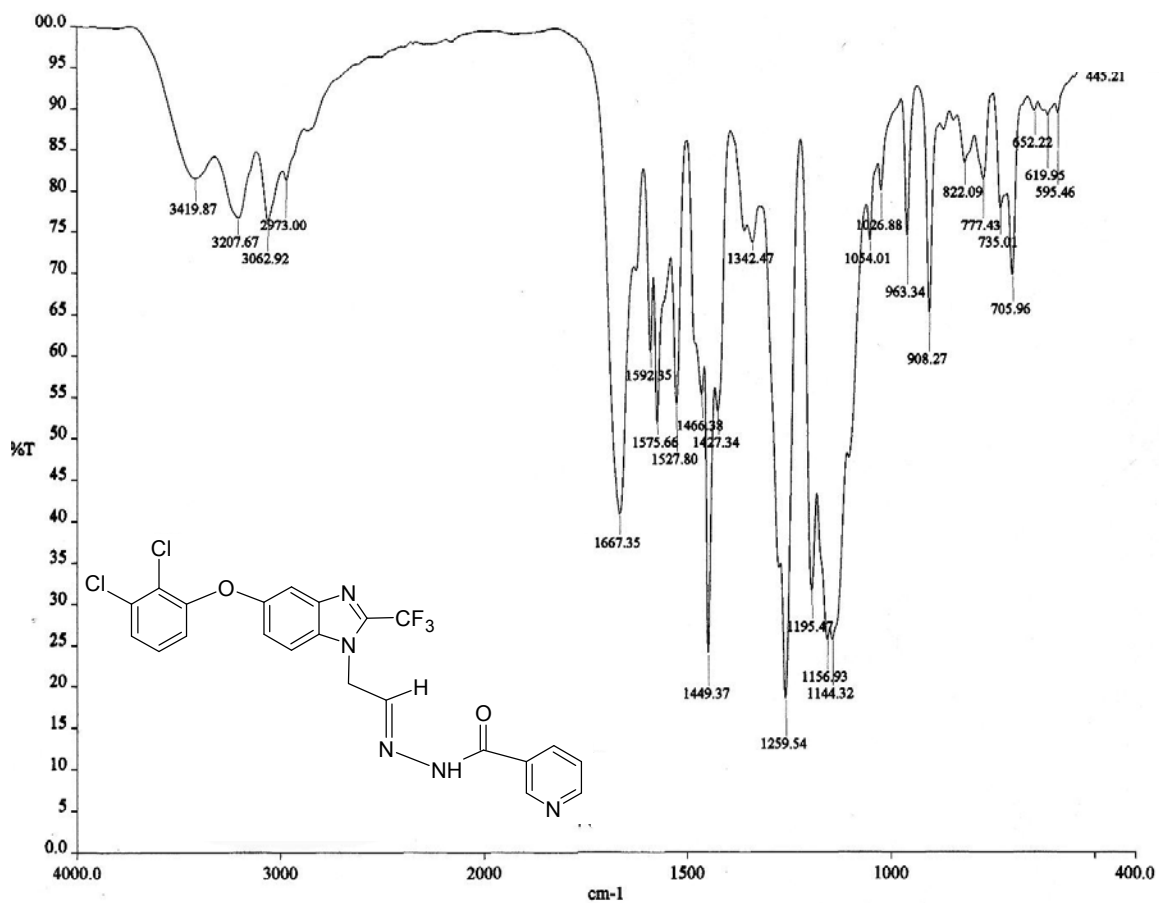
Espectro de RMN ¹H del compuesto 2



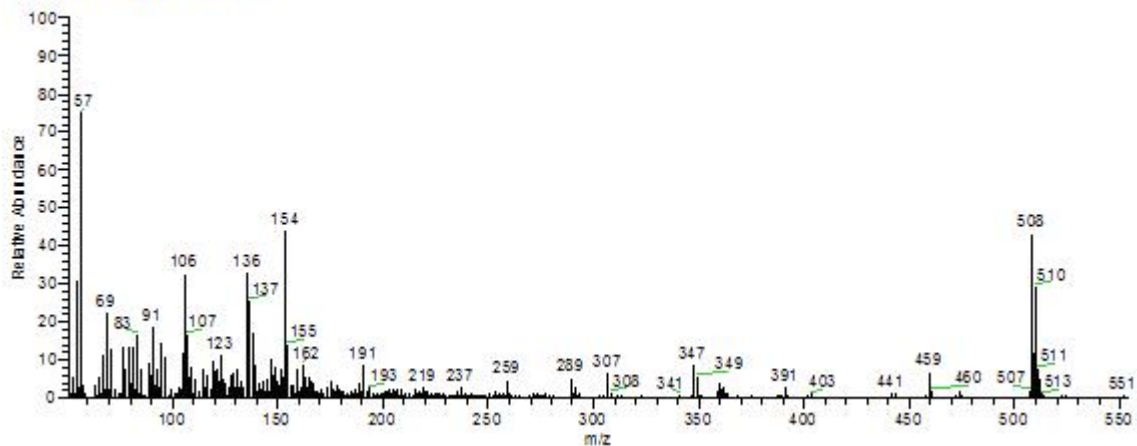
Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 3.
(mezcla de regioisómeros)



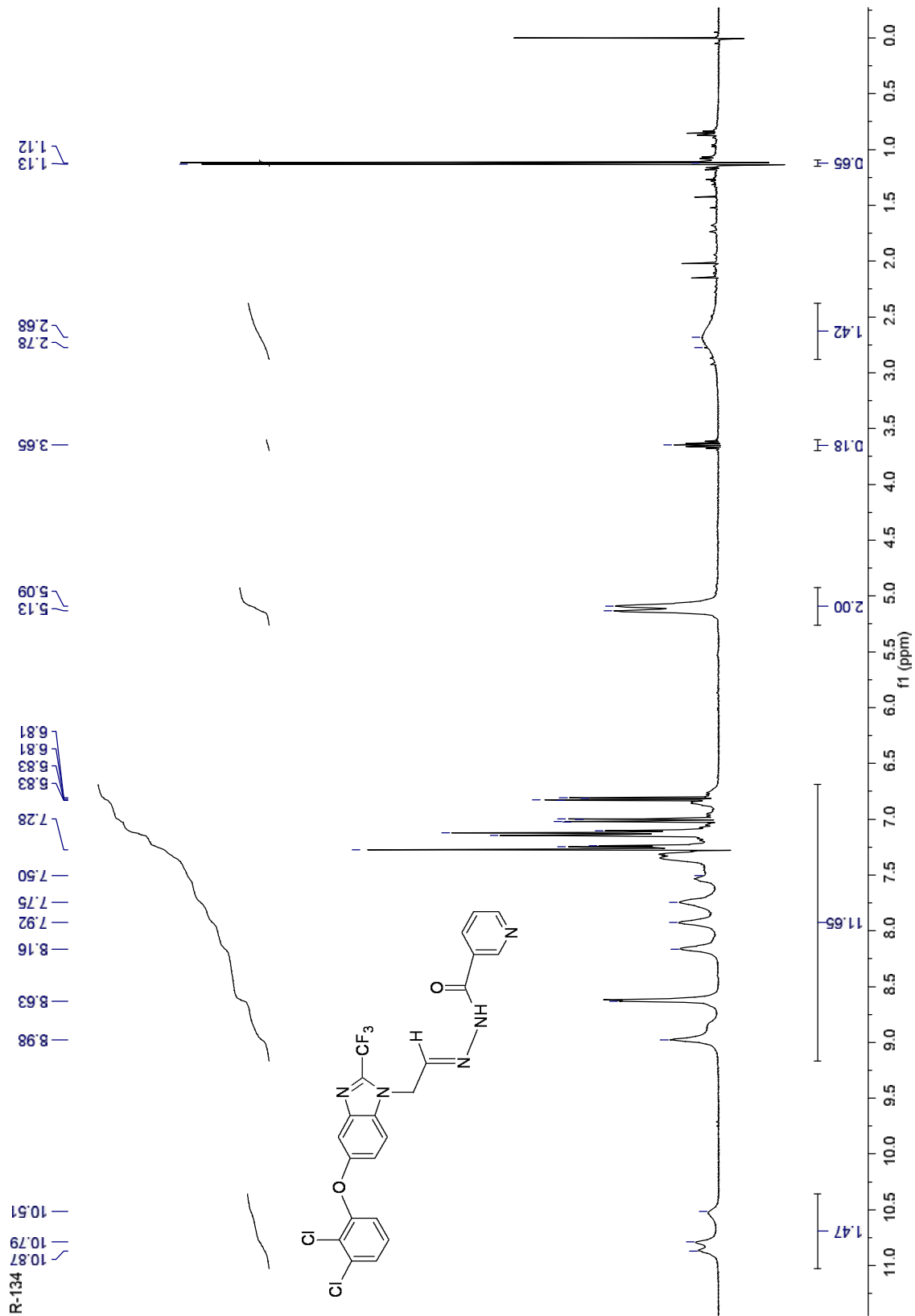
Espectro de RMN ¹H del compuesto 3 (mezcla de regioisómeros)



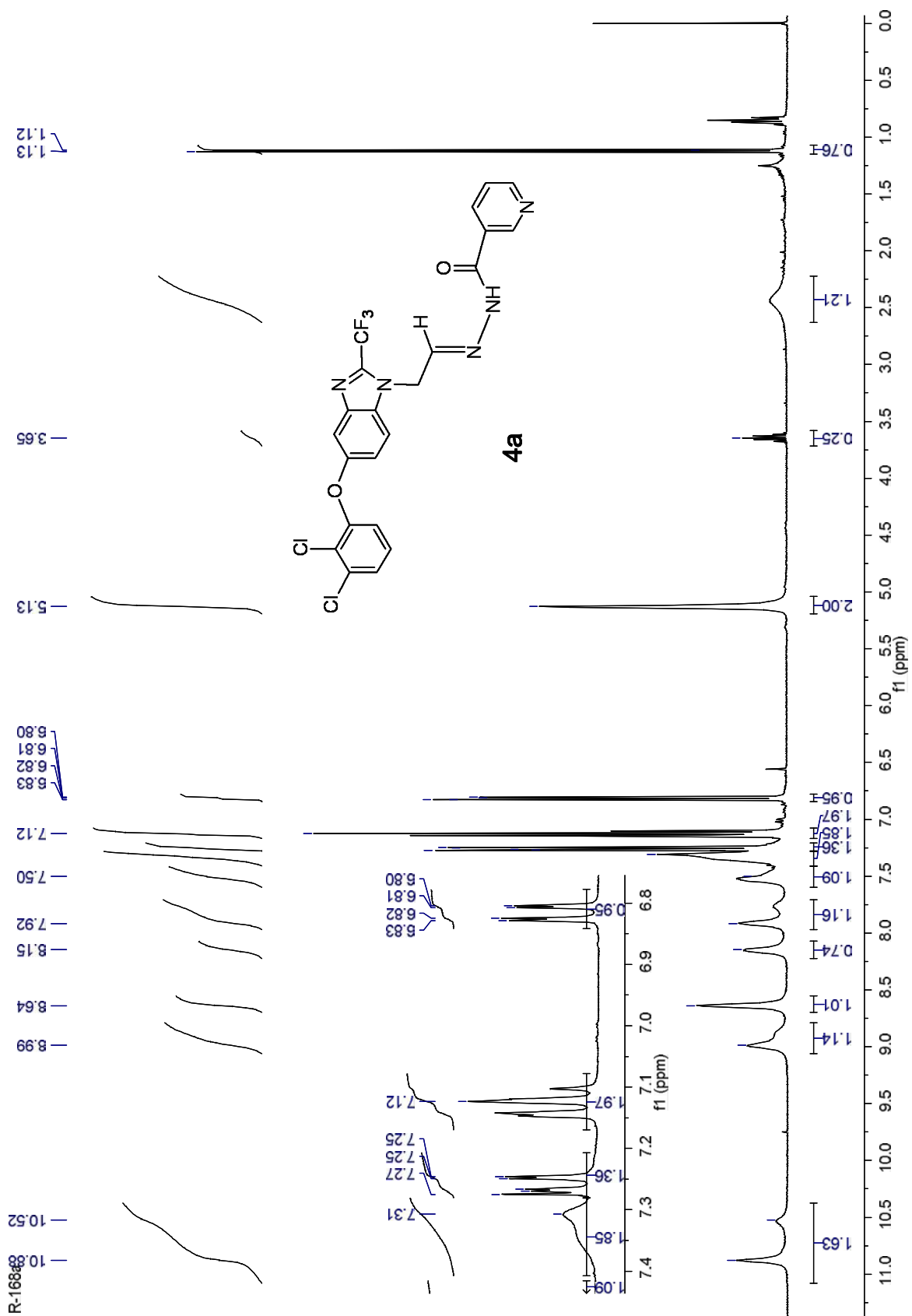
OT3065_1#1-4 RT: 0.00-0.71 AV: 4 NL: 3.13E6
 T: +cFAB Fullms [49.50-1212.37]



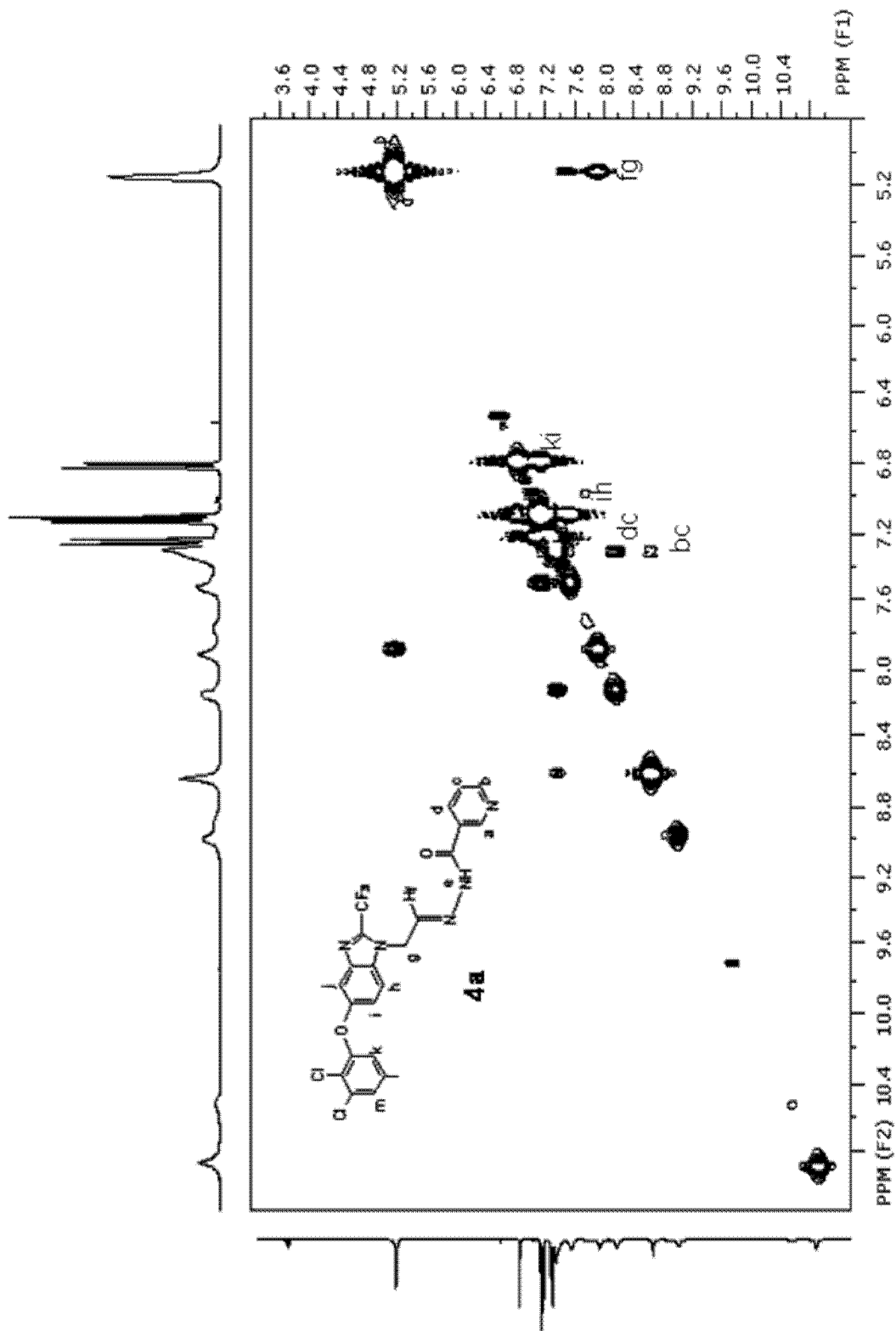
Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 4.
 (mezcla de regioisómeros)



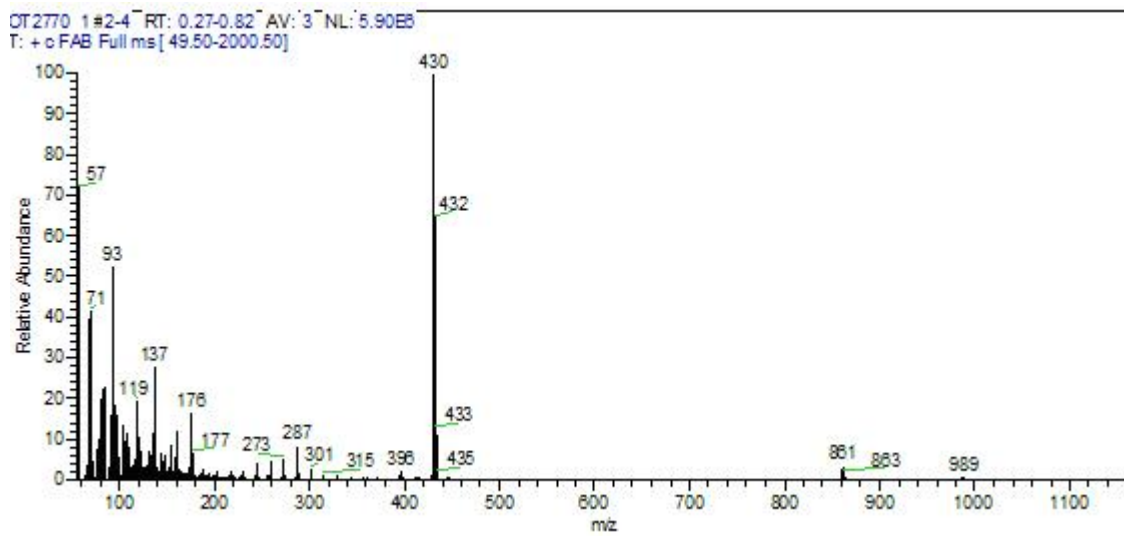
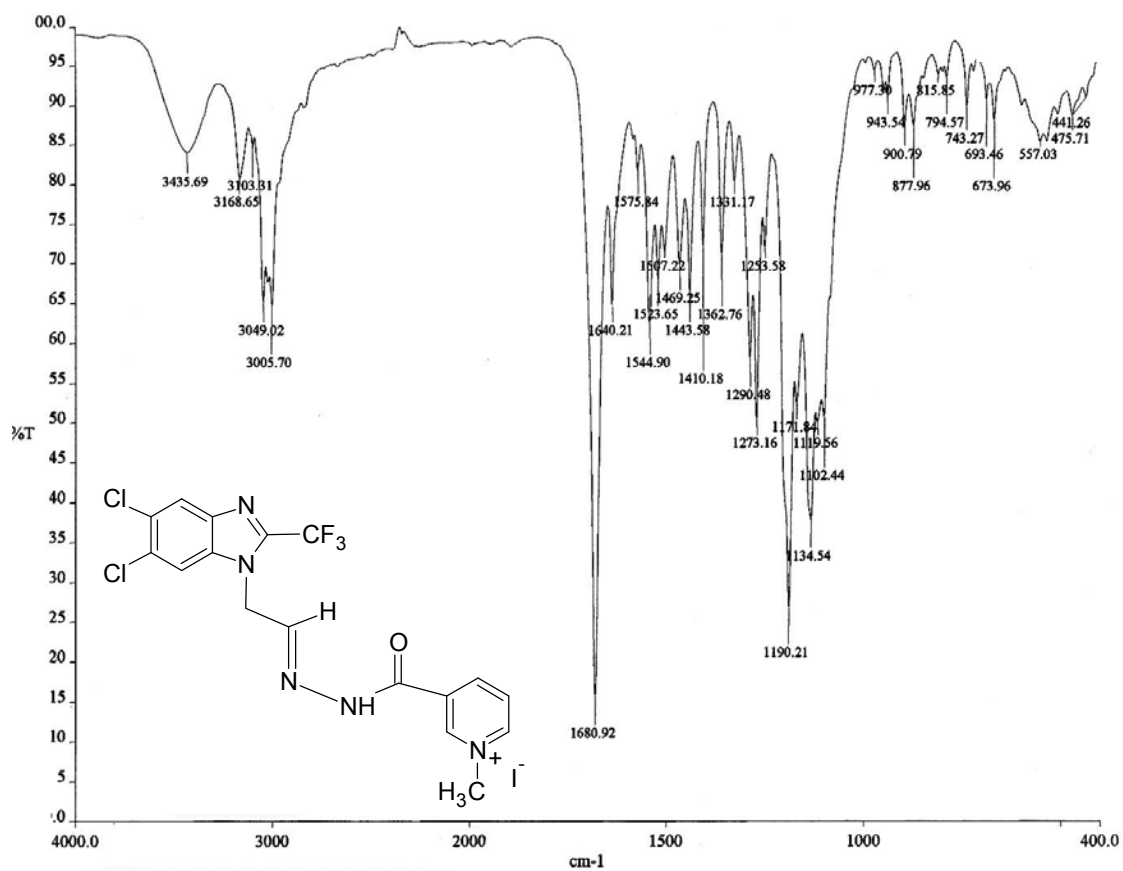
Espectro de RMN ¹H del compuesto 4 (mezcla de regioisómeros)



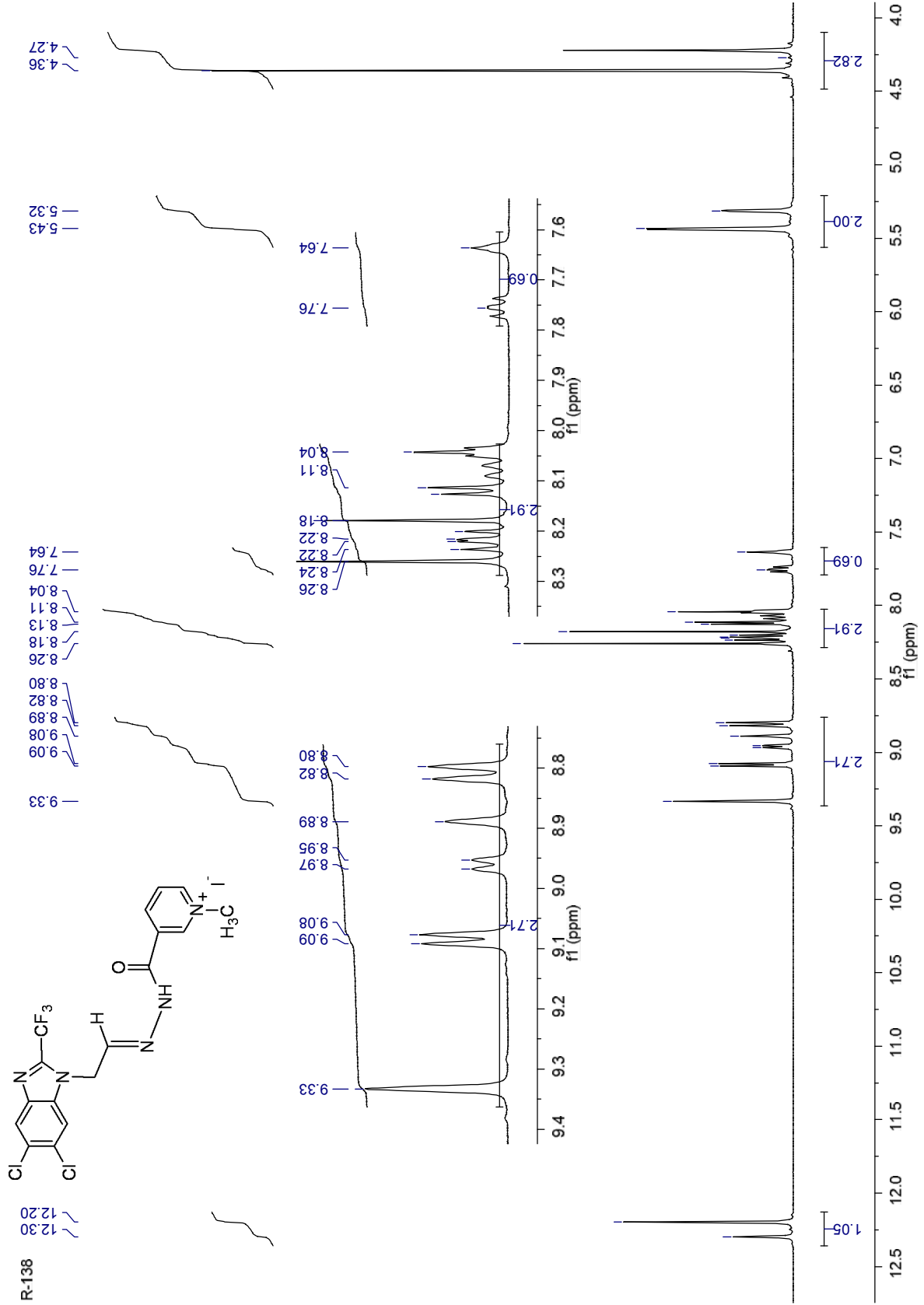
Espectro de RMN ¹H del compuesto 4a



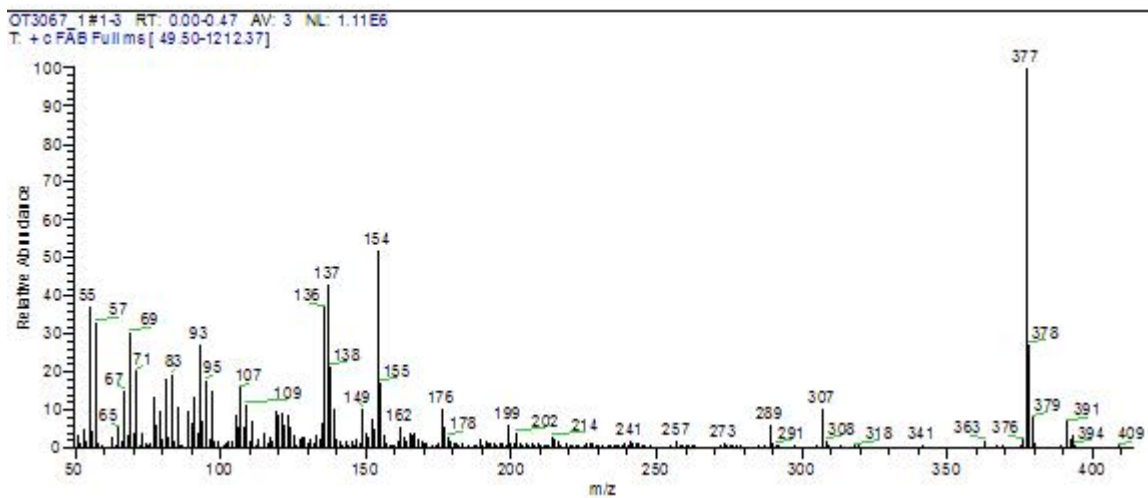
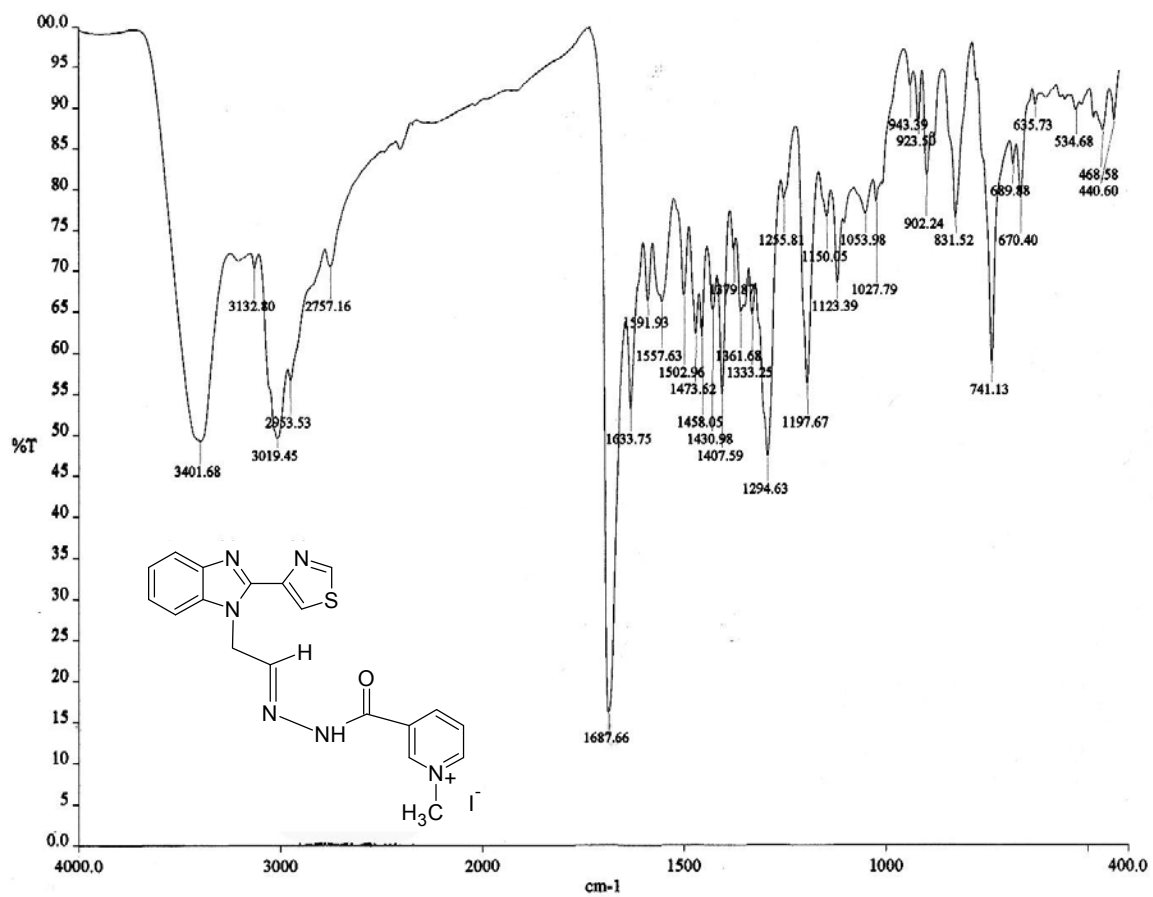
Espectro ^1H - ^1H COSY del compuesto 4a



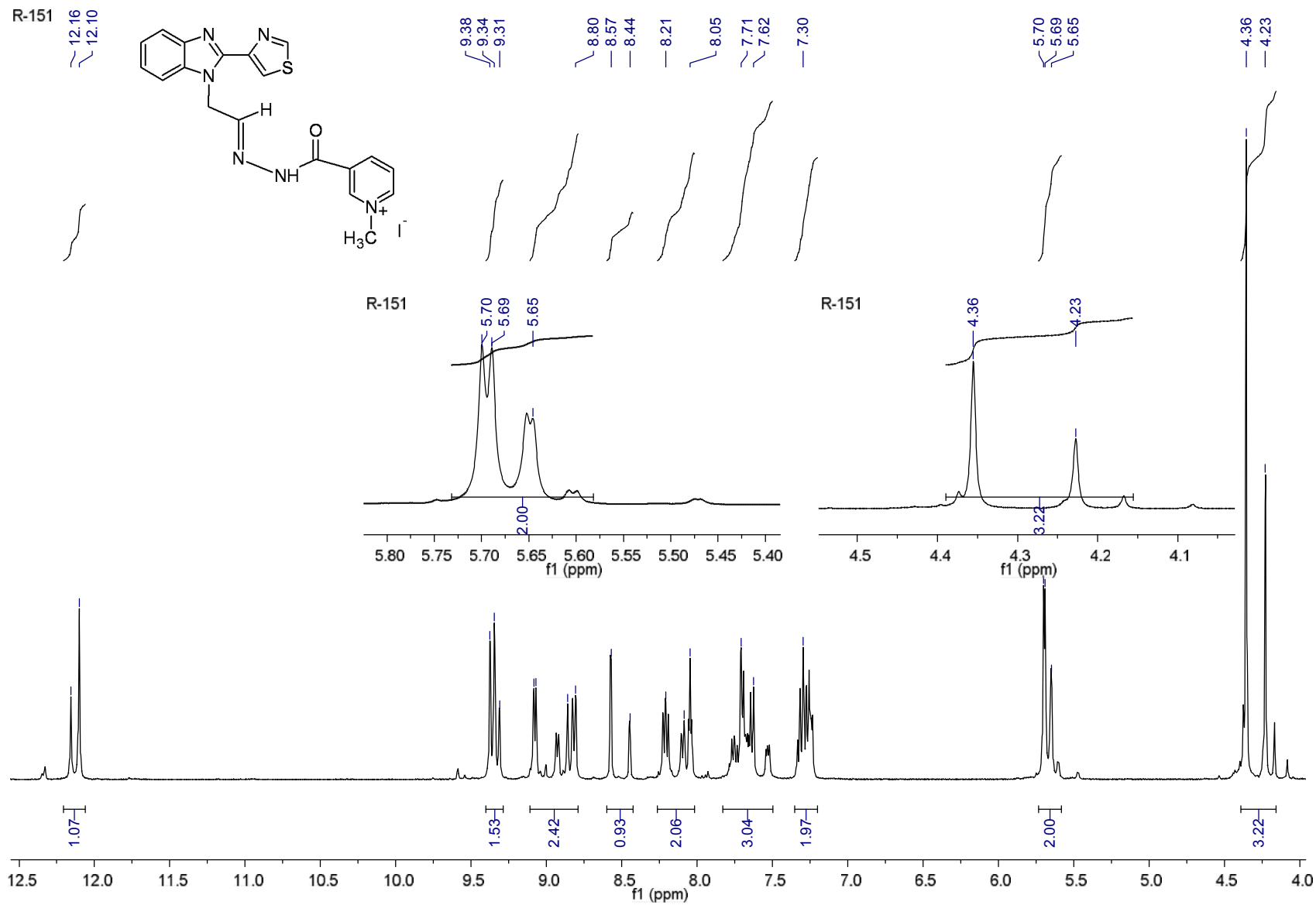
Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 5.

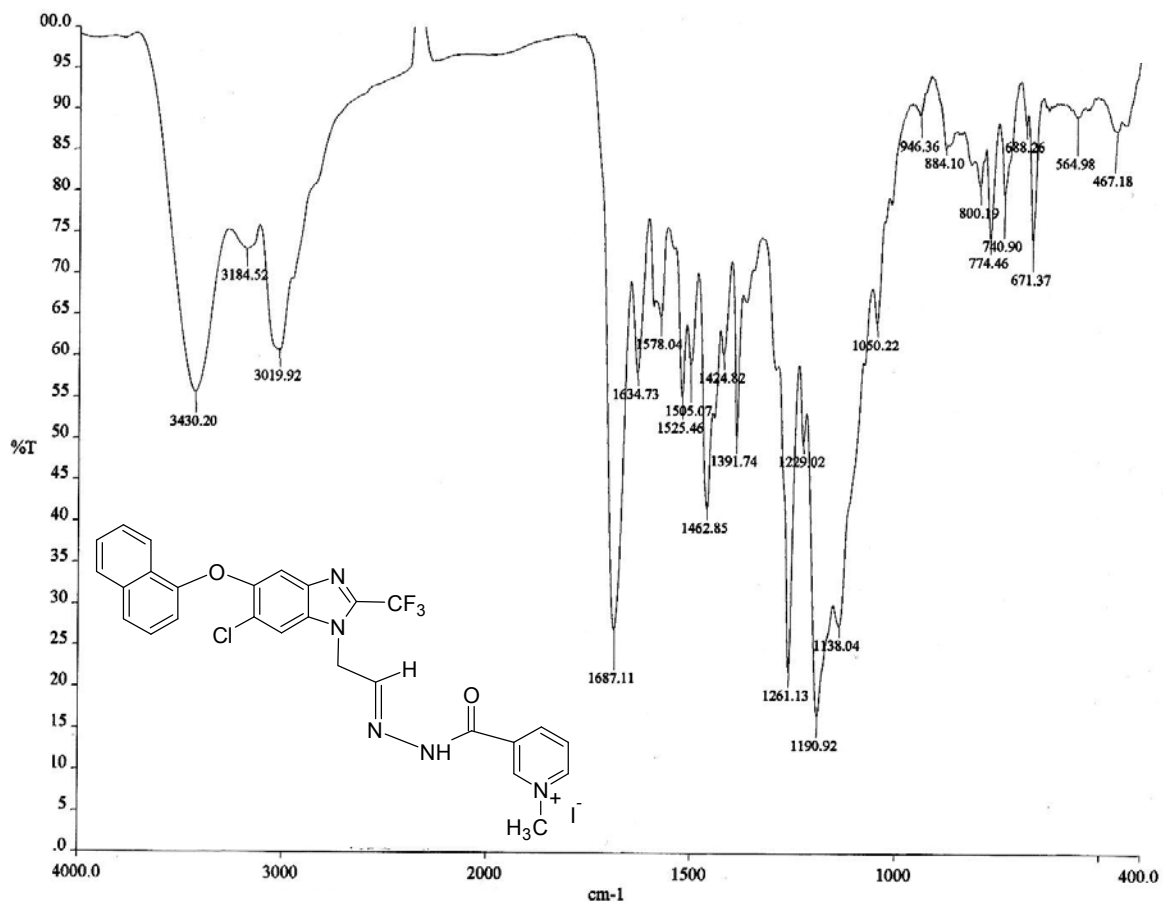


Espectro de RMN ¹H del compuesto 5

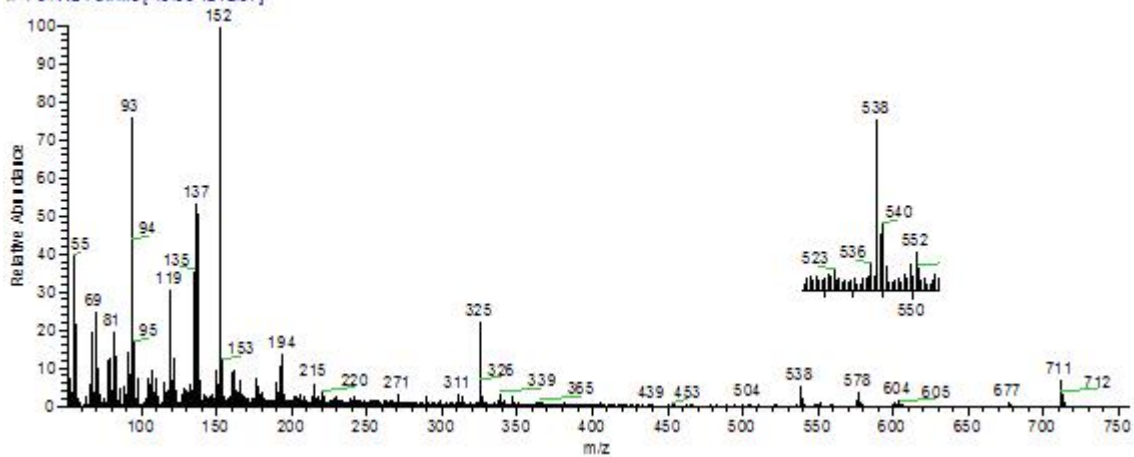


Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 6.

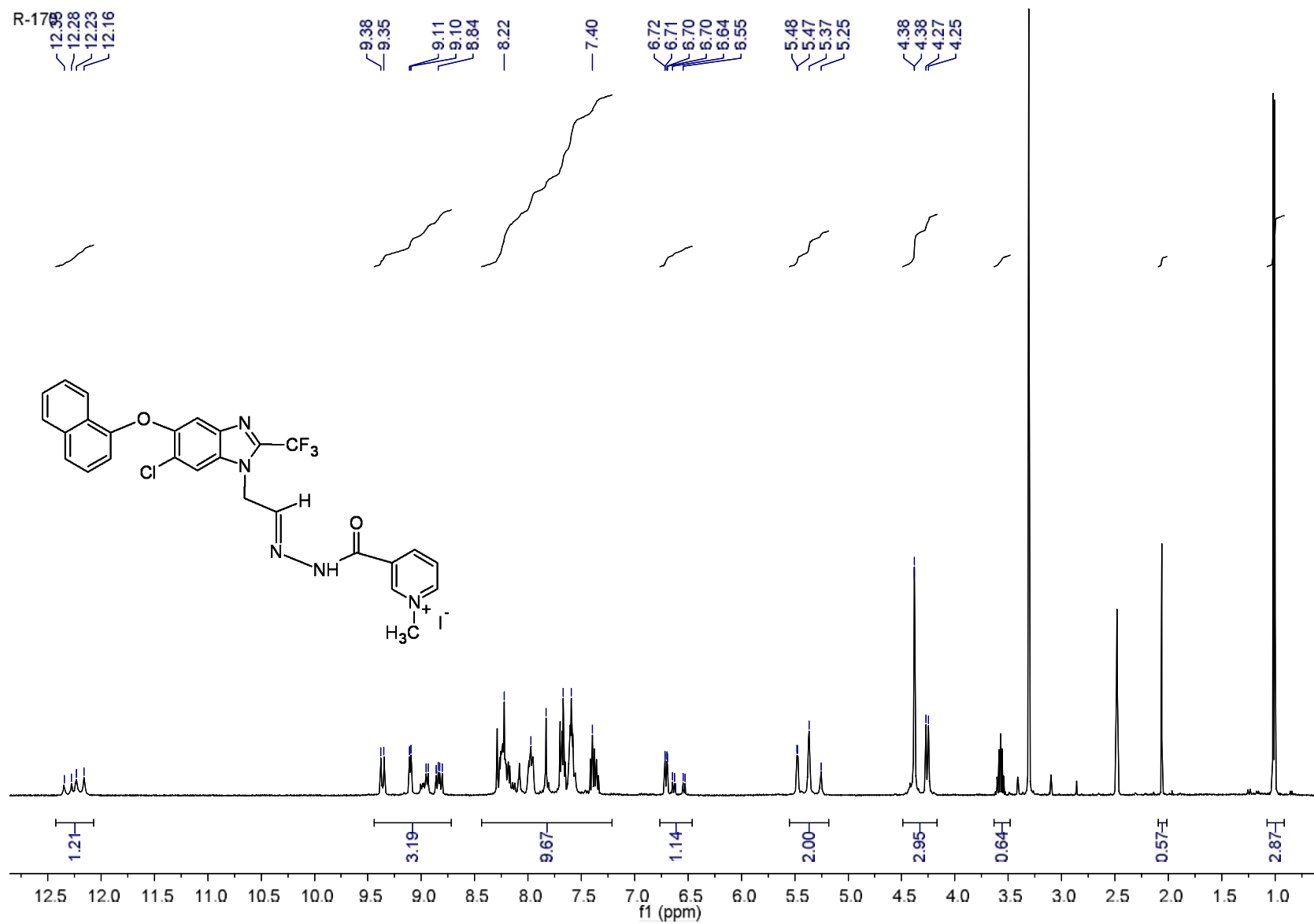
Espectro de RMN ^1H del compuesto 6

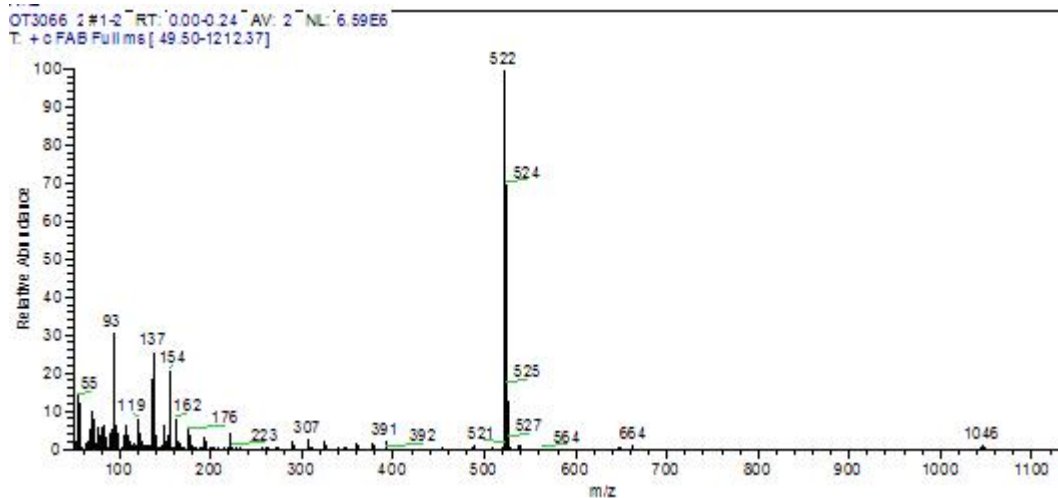
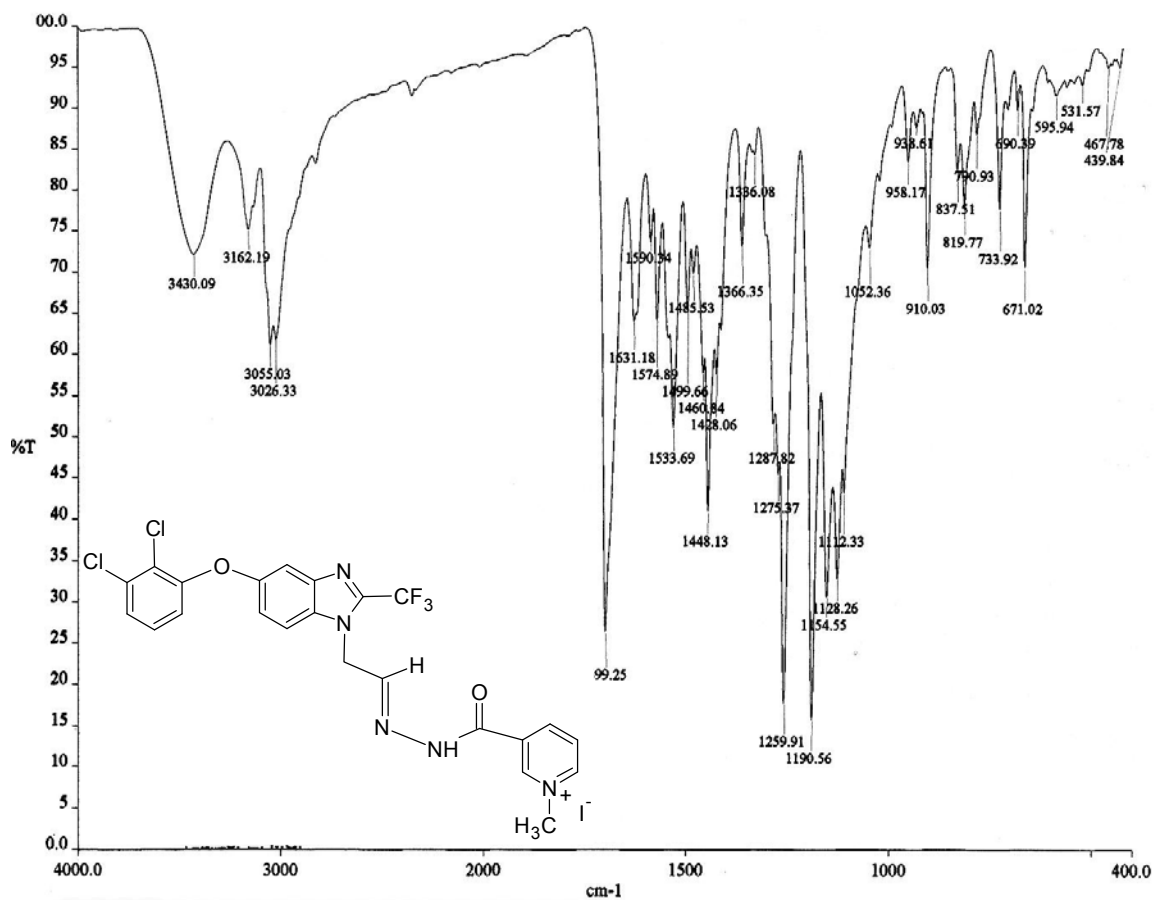


OT3064 3#14 RT: 0.00-0.71 AV: 4 NL: 1.68E6
T: +c FAB Full ms [49 50-1212.37]

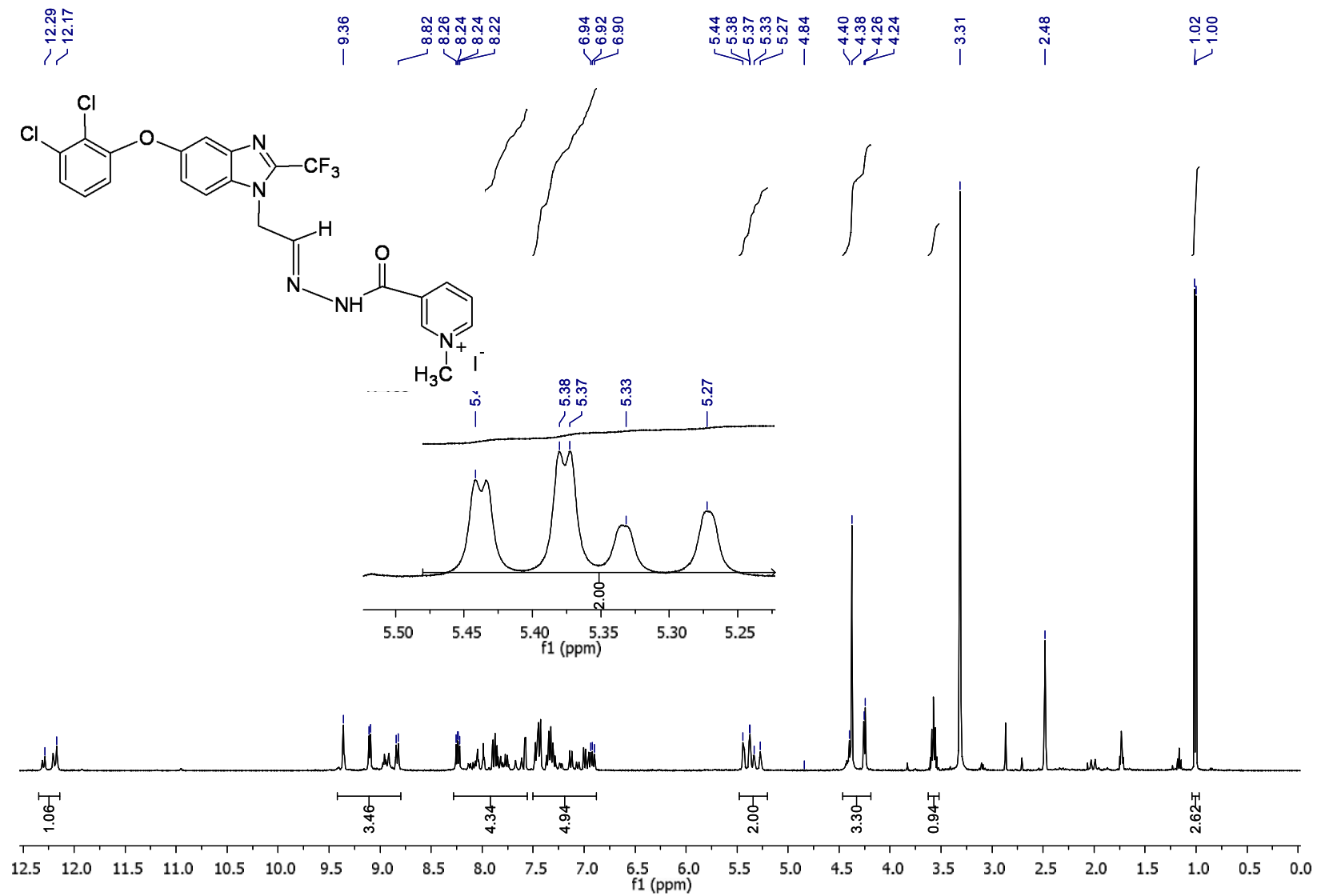


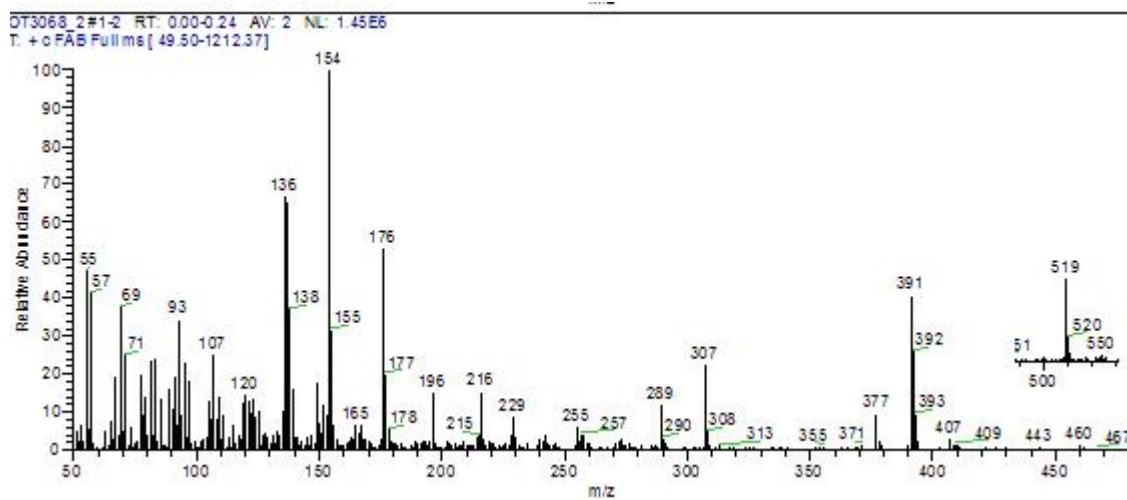
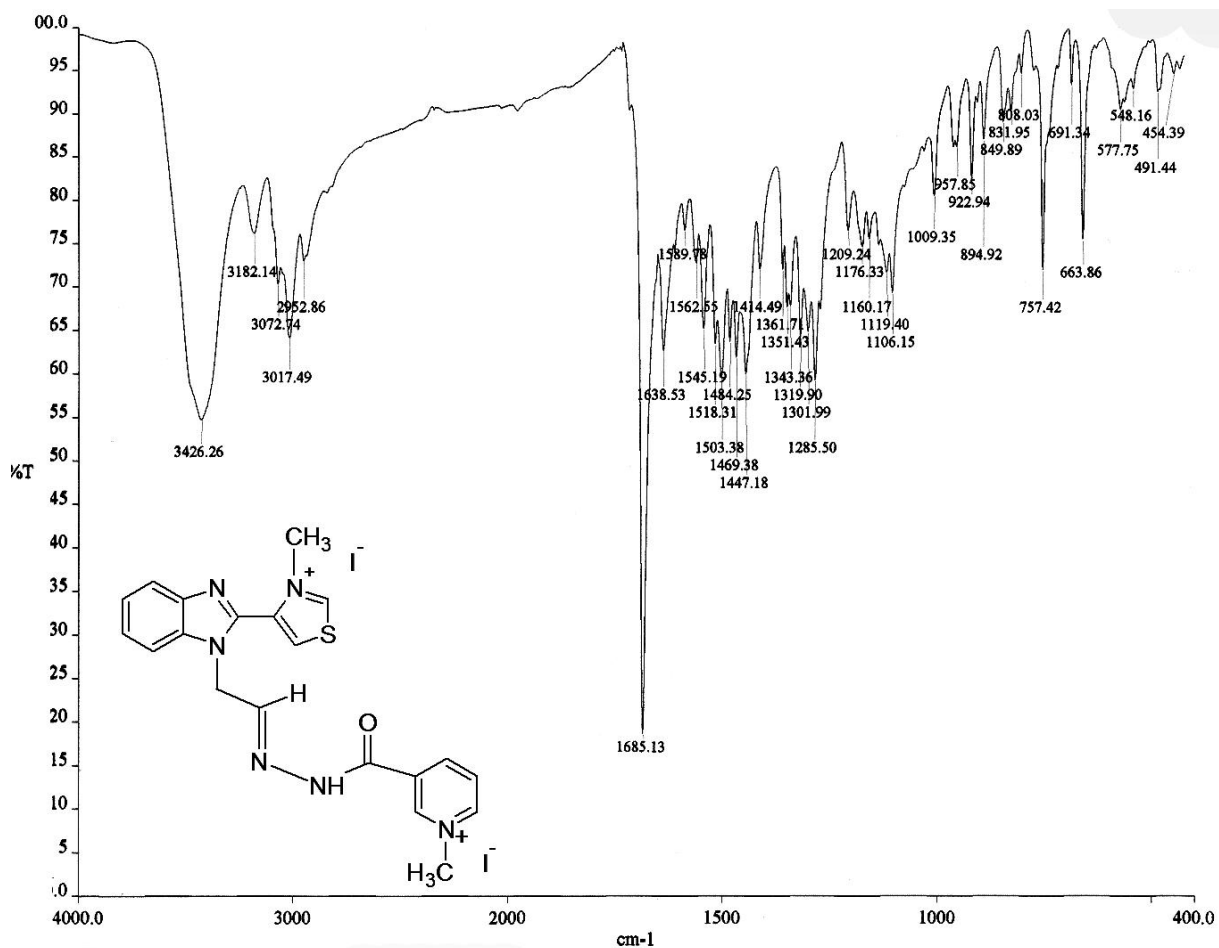
Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 7.
(mezcla de regioisómeros)

Espectro de RMN ¹H del compuesto 7 (mezcla de regioisómeros)

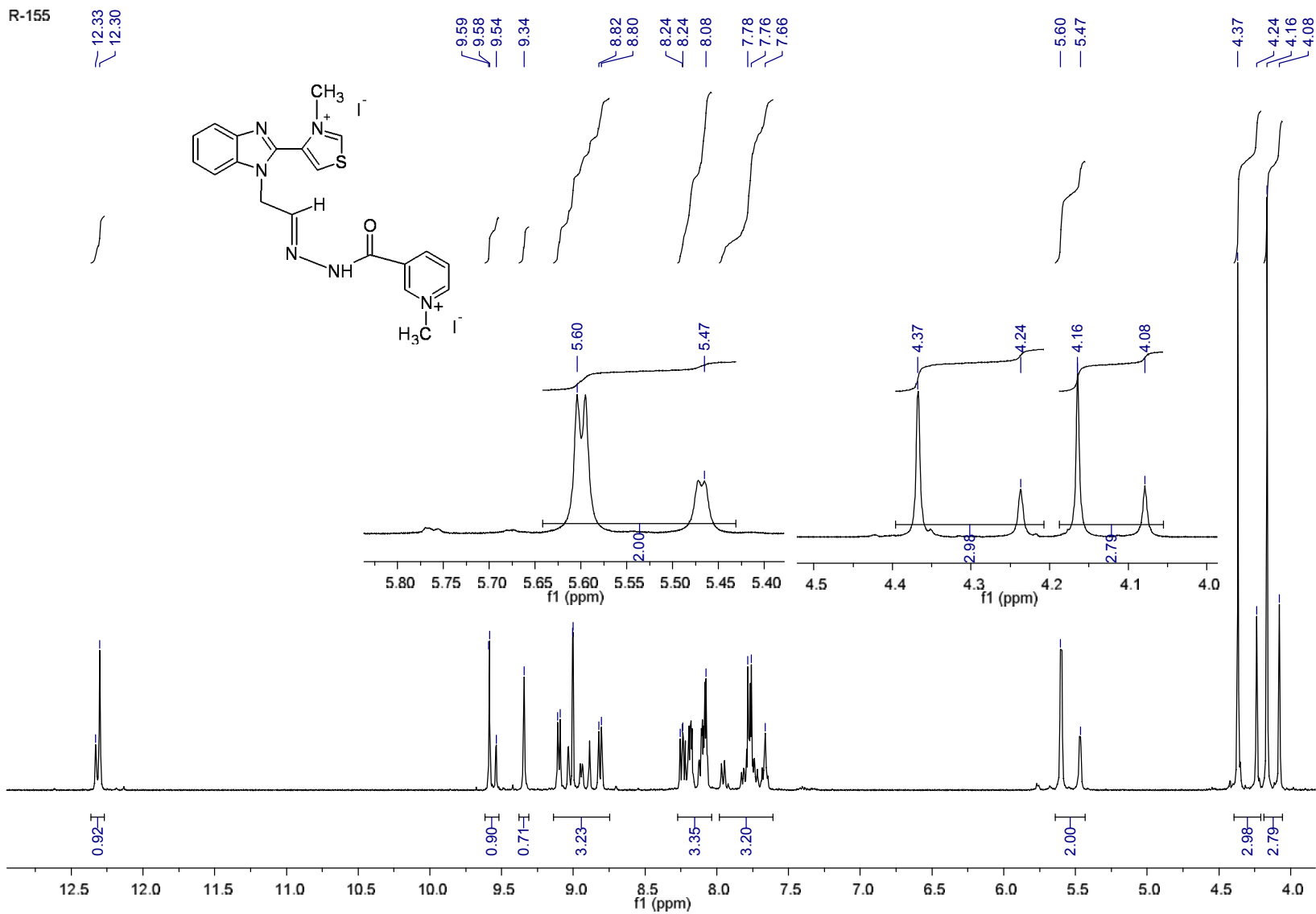


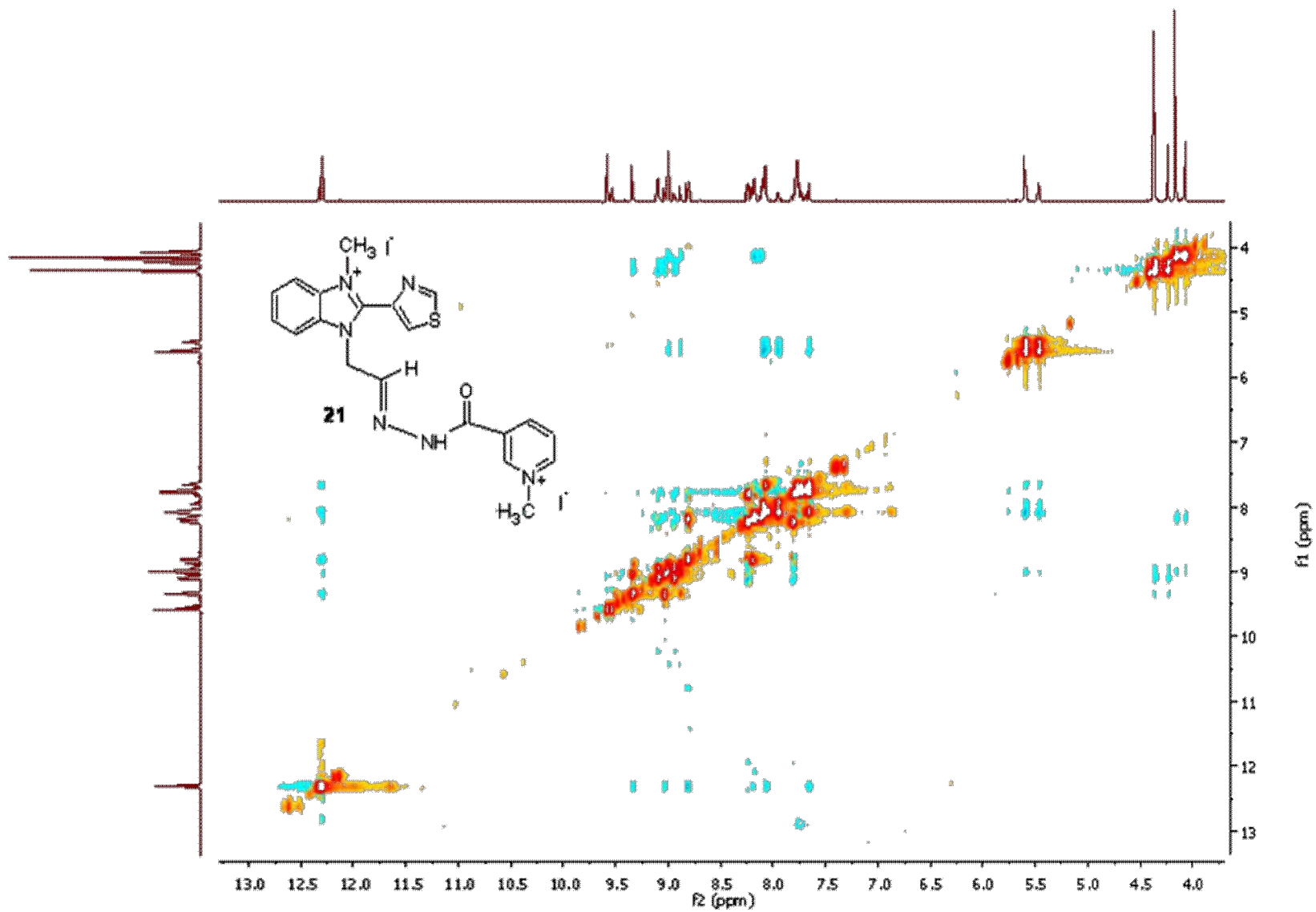
Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 8.
(mezcla de regioisómeros)

Espectro de RMN ^1H del compuesto 8 (mezcla de regioisómeros)



Espectros de infrarrojo y masas del compuesto 21

Espectro de RMN ¹H del compuesto 21



Espectro NOESY del compuesto 21