

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS CON
POSIBLE ACTIVIDAD IXODICIDA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

RENÉ CORTÉS DE JESÚS

MÉXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Gloria Pérez Cendejas.
Vocal	Prof. Inés Fuentes Noriega.
Secretario	Prof. Héctor García Ortega.
1.º Suplente	Prof. Margarita Romero Ávila.
2.º Suplente	Prof. María Eva González Trujano.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 225, Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado, Edificio B, Facultad de Química, UNAM.

Dr. Héctor García Ortega.

Asesor

René Cortés de Jesús.

Sustentante

AGRADECIMIENTOS.

A la Facultad de Química de la UNAM, por haberme formado y haberme proporcionado todo.

Al Dr. Héctor García Ortega por haberme abierto las puertas del laboratorio y por su asesoría en la realización de la tesis.

A la M. en C. Margarita Romero, por haberme ayudado en la obtención de los espectros de RMN y por su asesoría.

Al Macroproyecto de la UNAM “Productividad Sostenible de los Hatos de Cría en Pastoreo” por el apoyo brindado para la realización de este trabajo y por la beca otorgada.

A los Técnicos de la USAI (IR, EM y AE).

Agradecemos al Colegio de Profesores de la Facultad de Química de la UNAM y a la sección 024 de la Asociación Autónoma del Personal Académico de la UNAM por el apoyo otorgado para la finalización de esta tesis a través de la Cátedra “Raúl Cetina Rosado” (2009-2).

Y ante todo, les agradezco a Dios y a la Virgen por haberme dado la fuerza y la paciencia que necesité, en algunos de los momentos más difíciles que pase en esta etapa de mi vida.

DEDICATORIAS.

A mis Padres, por su apoyo incondicional del día con día que fue indispensable para alcanzar este logro en mi vida.

A mis hermanos, por haberme soportado y apoyado en los malos y buenos momentos.

Al Dr. Héctor García, por haberme brindado la oportunidad de trabajar con él.

CONTINUARÁ...

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.	
2.1. Origen de la resistencia a ixodicidas.....	2
2.2. Factores que influyen en el desarrollo de la resistencia.....	3
2.3. Tipos de resistencia.....	4
2.4. Mecanismos de resistencia a ixodicidas.....	5
2.5. Garrapatas.....	6
2.5.1. Morfología.....	7
2.5.2. Ciclo de vida.....	7
2.6. Control natural de garrapatas.....	9
2.7. Estrategias preventivas y de control de resistencia.....	10
2.7.1. Diagnóstico de la resistencia a ixodicidas.....	10
2.7.2. Manejo del principio activo.....	11
2.7.3. Rotación de principios activos.....	11
2.7.4. Asociación de compuestos.....	12
2.7.5. Modo de aplicación.....	12
2.7.6. Manejo de la dosis.....	13
2.7.7. Control integrado.....	13
2.8. Clasificación de ixodicidas según su modo de acción.....	14
2.9. Situación mundial de la problemática causada por la garrapata <i>Boophilus microplus</i>	16
2.9.1. Distribución geográfica.....	16
2.9.2. Distribución mundial de la resistencia a ixodicidas.....	17
2.10. Desarrollo de nuevas entidades químicas con propiedades ixodicidas.....	18
2.10.1. Optimización de un prototipo.....	18
2.10.2. Descubrimiento de nuevos prototipos.....	21
3. OBJETIVOS.	
3.1. Objetivos generales.....	23

3.2. Objetivos particulares.....	23
3.3. Justificación.....	23
4. Sección experimental.....	24
5. Resultados y discusión.....	41
6. Conclusiones.....	74
Referencias.....	75

1. INTRODUCCIÓN.

En la actualidad, la resistencia a ixodicidas que ha desarrollado genéticamente la garrapata *Boophilus microplus*^[1] (principal parasito del ganado vacuno) va en ascenso, de tal manera que todos los insecticidas que se han usado comúnmente para controlar plagas de garrapatas están careciendo de efectividad, lo cual es una catástrofe no sólo para los productores de ganado, sino para toda la población en general, debido a la carencia de los beneficios que proporciona el ganado vacuno como son la producción de leche, carne y calzado, los cuales son indispensables para el ser humano.

El mal uso de los ixodicidas que se les ha dado desde su comercialización, tales como el uso prolongado, altas dosis y el uso alternado con compuestos con el mismo mecanismo de acción, ha permitido la rápida evolución de la resistencia a tal grado que los organoclorados y organofosforados ya han dejado de ser usados casi por completo, no sólo por sus efectos tóxicos sobre mamíferos sino porque ya carecen de eficacia frente al control de plagas de garrapatas. El Bayticol, un producto comercializado por Bayer que contiene flumetrina, un químico de la clase de los piretroides, hasta hace poco era muy efectivo en el control de plagas de garrapatas, hoy en varias regiones del país también carece de efectividad. Incluso existen en el mercado otras clases de ixodicidas comercializados recientemente, como el amitraz, un principio activo con un mecanismo de acción alternativo, pero que por su alta eficacia se ha usado intensivamente con el objetivo de erradicar por completo plagas de garrapatas, lo cual desafortunadamente careció de éxito, pero si tuvo un gran impacto en la generación de cepas de garrapatas resistentes a este compuesto.

Por lo anterior, el problema de la resistencia también provoca un fuerte impacto en la industria farmacéutica debido a que se invierte más de 230 millones de dólares^[2] para desarrollar un nuevo ixodicida y el cual pierde su efectividad en corto tiempo por un mal uso, ocasionando una disminución en las ventas y por consiguiente grandes pérdidas económicas para la industria.

Por ello, la industria farmacéutica, el ganadero y el gobierno se han enfocado en este problema para establecer mecanismos encaminados a tratar de retrasar la presencia de cepas resistentes (debido a que es imposible evitar el desarrollo de cepas resistentes)^[1] y preservar los insecticidas que aun son eficaces, por lo que extender su vida útil es de vital importancia.

En el presente trabajo se sintetizaron y caracterizaron cuatro nuevos compuestos químicos, con el propósito de realizar posteriormente las pruebas biológicas correspondientes para determinar si poseen o no efectividad en contra de la garrapata *Boophilus microplus*.

2. ANTECEDENTES.

2.1. Origen de la resistencia a ixodícidas.

La resistencia se interpreta como una respuesta biológica evolutiva, significa la única oportunidad para sobrevivir frente a la presión química desplegada sobre generaciones sucesivas de una determinada especie^[1], de manera que las garrapatas sufren naturalmente una serie de mutaciones que dan origen a alelos benéficos, los cuales proporcionan a las garrapatas la capacidad de sobrevivencia a dosis de químicos que generalmente son letales para una población normal^[2].

El origen de la resistencia se gesta mediante las tres fases siguientes^[2]:

Fase de establecimiento. Es cuando surge el alelo resistente en una población, habitualmente este proceso se efectúa por mutaciones naturales y en forma independiente a la presión de selección.

Fase de desarrollo. Es el aumento de la frecuencia de los genes que confieren resistencia, incrementando el número de individuos resistentes (en principio heterocigotos, aunque incluye homocigotos a medida que progresa la selección) y ocurre por la tasa de sobrevivencia preferencial sobre los individuos susceptibles

después del uso de productos químicos. Este proceso ocurre de manera rápida, si el gen de resistencia es dominante o parcialmente dominante o; lenta, si el gen es recesivo.

Fase de emergencia. Ocurre por una elevada tasa de presión de selección, en donde el alelo resistente es común en la población para manifestar que el ixodicida es inefectivo. La frecuencia de genes que confieren resistencia es muy baja en poblaciones que no han estado bajo presión de selección.

La resistencia gestada en un ectoparásito le confiere mayor viabilidad, fecundidad y competitividad frente aquellos ectoparásitos susceptibles al producto químico^[1]. En la actualidad, la resistencia comprende a todos los ectoparásitos combatidos; en 1992 se documentaron más de 500 especies de artrópodos resistentes a los compuestos químicos disponibles, inclusive reguladores de crecimiento e insecticidas biológicos^[1].

2.2. Factores que influyen en el desarrollo de la resistencia.

Los factores que influyen directamente en el desarrollo de la evolución de la resistencia, se clasifican en:

Genéticos: Los factores genéticos que influyen en el desarrollo de la resistencia incluyen la frecuencia y número de alelos resistentes, dominancia, penetración (frecuencia expresada en porcentaje, en la que individuos de un genotipo dado manifiestan, al menos en algún grado, un fenotipo mutante asociado con un carácter)^[3], expresividad (grado o rango en el que se expresa un fenotipo para un carácter dado)^[3] e interacciones de alelos resistentes. La dominancia es un factor importante sobre los genes que confieren resistencia, el grado de dominancia del gen influye en el incremento de individuos resistentes en una población bajo presión de selección. También es de gran importancia la recombinación intragénica entre alelos resistentes ya preexistentes en el ectoparásito, como mecanismo adaptativo rápido en cepas sometidas a intensa presión de selección química por ixodicidas futuros^[2]. Es probable

que se desarrollen pocas mutaciones en poblaciones de *B. microplus*, porque trabajos sobre cepas resistentes a PS descubrieron un solo sitio de mutación^[4].

Biológicos: Incluyen aspectos bióticos de la plaga como potencial reproductivo, ciclo evolutivo demasiado breve, cantidad de huéspedes, sobrevivencia fortuita y refugio (alta movilidad). La presencia del refugio retarda el incremento en la frecuencia del alelo resistente, aparentemente ocurre porque algunos individuos susceptibles escapan al tratamiento, lo cual favorece a los alelos susceptibles perpetuarse en una población mayor, de tal forma que el retraso en la evolución de resistencia normalmente resulta del constante influjo de individuos susceptibles que ayudan a cancelar la evolución que ha sido realizada por la selección con insecticidas^[2].

Operacionales del químico: Incluye la naturaleza del químico, el uso inicial de pesticidas, persistencia de residuos, formulación, tipo de aplicación, umbral de aplicación, umbral de selección y selección de estado de vida^[2].

Este último factor es de suma importancia dado que es el único manipulado por el hombre y por ende el único considerado para planear estrategias de combate hacia el control de las garrapatas.

2.3. Tipos de resistencia.

La presión química tales como la administración de dosis elevadas, compuestos químicamente próximos o con modo similar de acción, frecuencia de tratamientos, acción residual intrínseca y formulación farmacéutica del principio activo, favorecen al ectoparásito en el desarrollo de resistencia^[1].

Existen dos tipos de resistencia:

La resistencia cruzada (RC) es el mecanismo que les permite a las especies de insectos resistentes sobrevivir a la exposición de insecticidas relacionados químicamente o con mismo modo de acción^[2].

La resistencia múltiple (RM) la cual les confiere resistencia hacia la acción de varias clases de insecticidas no relacionados químicamente y aun más extraordinario les confiere resistencia frente a insecticidas a los que nunca han estado expuestos, empleando varios mecanismos de defensa^[1,2].

La resistencia cruzada se muestra en parásitos resistentes a organofosforados, carbamatos y algunos piretroides los cuales comparten el mismo destino metabólico, también se ha observado resistencia cruzada entre DDT (diclorodifenildicloroetano) y piretroides debido a que actúan mediante el mismo mecanismo de acción (alteraciones en el canal de sodio neuronal)^[1,2].

La resistencia a químicos es un problema de preocupación mundial debido a la presencia de resistencia cruzada y múltiple entre plagas de insectos, disminución progresiva de insecticidas efectivos y elevado costo del desarrollo de nuevos insecticidas.

2.4. Mecanismos de resistencia a insecticidas.

Los insectos disponen de un genoma tal que posibilita el desarrollo de resistencia hacia los insecticidas más importantes^[1]. Los mecanismos de resistencia pueden ser fisiológicos o no fisiológicos; en los fisiológicos hay modificaciones en el genoma del insecto que le permite modificar su metabolismo (resistencia metabólica o toxicocinética), exoesqueleto (penetración reducida) y modificaciones en blancos de acción (insensibilidad del sitio de acción o toxicodinamia), en tanto que en los no fisiológicos hay modificaciones en el comportamiento del insecto. A continuación se describirán brevemente dichos mecanismos de resistencia.

Penetración reducida:

Es una modificación del exoesqueleto del insecto relacionada con el gen *pen*, para inhibir o retardar la penetración del químico, y que en general tiene que ver con la concentración de lípidos que facilitan o retardan la penetración del pesticida a través de su estructura^[2].

Resistencia metabólica:

Es la detoxificación del insecticida por procesos enzimáticos que radica en la modificación de las vías metabólicas del insecto. Las principales vías metabólicas modificadas son las de hidrólisis, oxidación, reducción y conjugación, que difieren en importancia relativa según la especie y compuesto involucrado. El objetivo de la modificación en el metabolismo es limitar la actividad del fármaco y transformarlo en sustratos hidrosolubles, promoviendo su excreción, de modo que en el interior del parásito permanece la menor cantidad disponible para interactuar en el sitio blanco^[1,2].

Insensibilidad del sitio de acción:

Es la modificación del sitio de acción del insecticida para disminuir la sensibilidad del químico. Si la causa de resistencia es por este mecanismo, la resistencia es muy alta en comparación con la originada por el mecanismo de detoxificación. Para el estudio de este tipo de resistencia, se han utilizado técnicas de biología molecular, las cuales han revelado modificaciones en los receptores que son blancos de acción de algunos insecticidas. Un ejemplo es el canal de sodio dependiente de voltaje en el sistema nervioso de la garrapata, el cual es el sitio blanco de acción de piretroides y DDT, una mutación de punto en el gen que codifica para uno de los dominios que conforman este receptor, provoca la resistencia hacia estos insecticidas^[2].

Resistencia no fisiológica:

Es cuando el insecto modifica su conducta inducida en el momento que toma relación con el químico que funciona como irritante o repelente. Al parecer hay ciertas estructuras sensoriales del insecto que le ayudan a determinar cuando incrementar su movilidad por la presencia de químicos, impulsando el desplazamiento hacia territorios del animal libres de insecticidas^[1].

2.5. Garrapatas.

Existen aproximadamente 850 especies descritas mundialmente que no sólo atacan a mamíferos sino a también a reptiles y aves. Se han clasificado en dos familias de garrapatas; la Ixodidae que posee un caparazón protector (garrapata dura o verdadera)

y la Argasidae (garrapata blanda o falsa) que carecen de dicho caparazón. Ambas familias de garrapatas se diferencian en cuanto a su ciclo de vida (se alimentan una o varias veces en cada estado de vida), morfología y comportamiento^[5,6].

2.5.1. Morfología.

La garrapata *B. microplus*, pertenece a la familia Ixodidae, tiene ojos como todas las especies, posee un tórax y cabeza unidos, una región bucal que consta de un hipostoma formado por una hilera longitudinal de dientes encorvados altamente especializados que rompen la piel, una cutícula brillante que les permite crecer considerablemente durante la alimentación y un número de patas que varía según el estadio de vida (larvas 6 patas, adultos y ninfas 8 patas)^[6].

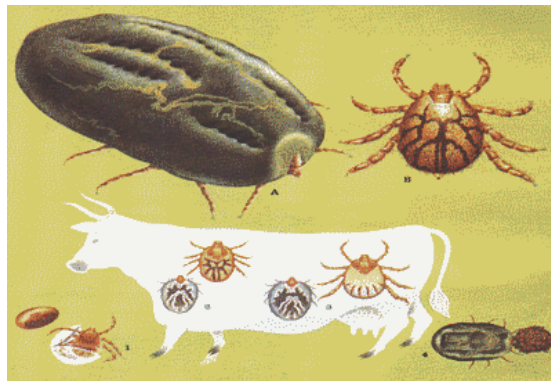


Figura 1. La garrapata *Boophilus microplus*.

2.5.2. Ciclo de vida.

El ciclo de vida de la garrapata *B. microplus* se divide en dos ciclos, el no parasítico (que comprende los estados de vida huevo y larva) y el parasítico (que comprende los estados de vida ninfal y adulto)^[7], ambos se describen a continuación.

Ciclo no parasítico en el cual se utilizan diferentes estrategias de control como la rotación, quema y uso de pastos con propiedades acaricidas^[7], este ciclo se compone de dos fases:

Fase no parásita que comprende desde que la hembra se desprende de su hospedero hasta la aparición de las larvas en la vegetación, y que se caracteriza por varios periodos de desarrollo preoviposición (caída de hembra hasta la puesta de los primeros huevos), oviposición (puesta de los primeros huevos hasta los últimos), incubación (comienza desde la oviposición hasta la emergencia de las larvas) y sobrevivencia larval (una vez que han migrado las larvas a la vegetación en busca de un hospedero susceptible), esta última es de gran importancia ya que contribuye a la determinación del encuentro larva-hospedero^[8].

Fase de encuentro es la transferencia de las larvas desde la vegetación al hospedero. Depende de variables básicas como la distribución, longevidad y ritmos de actividad de las larvas, la estructura y tipo de vegetación (pastos altos favorecen el encuentro), así como la densidad de bovinos y aspectos relacionados con su comportamiento en el pastizal, por ejemplo la densidad de hospederos en un solo lugar favorecen el encuentro^[8].

Ciclo parasítico en el cual se explota el uso de ixodicidas para cortar el ciclo biológico de la garrapata sobre el animal que dura aproximadamente de 18 a 21 días^[7]. Comienza con la fijación de las larvas a su hospedero, hasta su desprendimiento como hembra repleta. Una vez que se establecen las larvas en su hospedero ocurren los últimos dos estados de vida en el ciclo parasítico de una garrapata. La larva emerge del huevo y tiene seis patas, inicialmente se encuentra en el suelo y suben en los pastos para alcanzar a su hospedero del cual se alimentan, para después mudar (desprendimiento del exoesqueleto) al estado ninfal, adquiriendo ocho patas^[5]. La ninfa se alimenta de su hospedero y muda al estado final, el adulto, donde se diferencia el sexo^[9]. El adulto ya diferenciado como macho o hembra se alimenta de su hospedero y ocurre el proceso de cópula en donde el macho trasfiere a la hembra un espermátforo que contiene los espermatozoides, finalmente la hembra adulta pone entre 100 y 18000 huevos y entonces ambos mueren después de haberse reproducido^[9]. Se alimentan de sangre sólo una vez entre cada estado de vida. Algunas garrapatas se alimentan de un único hospedero en sus tres estados de vida denominadas garrapatas de un hospedero

como es el caso de *B. microplus*, sin embargo, también hay garrapatas de dos y tres hospederos como *Amblyomma cajennense* y *Anocentor nitens*, las garrapatas de dos hospederos se alimentan de un primer hospedero durante los estados larval y ninfal, posteriormente migran a un segundo hospedero para su estado adulto, finalmente las garrapatas de tres hospederos, las cuales necesitan de un hospedero en cada estado de vida^[5].

Cada ciclo de vida puede variar de un año en regiones tropicales a tres años en climas fríos. Además del clima, existen otros factores que determinan la duración del ciclo de vida como son la humedad, la temperatura, la adaptación de las especies y la disponibilidad del huésped^[9].

2.6. Control natural de garrapatas.

La naturaleza ejerce un control sobre la población de garrapatas, por un lado están los factores climatológicos (temperatura y humedad)^[9], sin embargo también existen otros reguladores biológicos que ejercen un control sobre el tremendo potencial de reproducción de las garrapatas, si no existiera este control natural, los niveles de plagas serían estratosféricos, por lo que se considera un elemento de vital importancia en el control de garrapatas.

En Cuba y en Australia, han detectado que las hormigas son los reguladores de mayor importancia en el control de las poblaciones de garrapatas, actuando como depredadores de adultos repletos, de garrapatas menos desarrolladas o menos ingurgitadas y de huevos de garrapata^[10]. Sin embargo, estos artrópodos no son los únicos reguladores biológicos de las garrapatas, hay otros depredadores como es la regulación que el propio huésped ejerce mediante el lamido o rascado de su piel, las aves también actúan al deprimir las poblaciones del ectoparásito al igual que las ratas y los ratones^[11].

Otro regulador biológico de gran interés en el control de garrapatas son los hongos. En 1974 encontraron una hembra de *Ixodes ricinus* con micelios de *Beauveria tenella*, y en

ese mismo año en Cuba demostraron la efectividad de las especies de hongos de *Beauveria bassiana* y de *Metarhizium anisopliae*, que eliminaron el 92% de los huevos en 15 días en condiciones de laboratorio, lo que dio origen a la selección de cepas para el combate de garrapatas. La patogenicidad de las diferentes cepas de hongos entomopatógenos fue evaluada, utilizando suspensiones de esporas de diferentes cepas, encontrando que los hongos más patógenos a huevos de *B. microplus*, fueron *Verticillium lecanii*, *B. bassiana* y *M. anisopliae*, dando origen a los bioacaricidas que son biopreparados a base de *V. lecanii*^[12,13].

La aplicación del bioacaricida se realiza mediante una aspersion de una suspensión de esporas, la cual presenta una efectividad muy buena que reducen las poblaciones de garrapatas, no de forma espectacular como los productos químicos, pero tienen la ventaja de que su costo de producción es mucho más bajo en comparación a la producción de ixodicidas.

2.7. Estrategias preventivas y de control de resistencia.

2.7.1. Diagnóstico de la resistencia a ixodicidas.

El diagnóstico de la resistencia permite estar seguro de que realmente se está ante una situación de desarrollo de resistencia y no ante un problema de uso inadecuado del producto (dosis, frecuencia y almacenamiento de las sustancias activas). Primeramente se realiza una cuidadosa evaluación de las prácticas utilizadas en la aplicación del ixodicida y si se comprueba que no existen fallas en el uso del garrapaticida, entonces se recurre a métodos de diagnóstico de laboratorio para confirmar que el problema en el control se debe al desarrollo de la resistencia^[14].

Las técnicas diagnósticas para el monitoreo de resistencia requieren cumplir con los siguientes requisitos^[2]:

- i) Detectar la resistencia en un estado inicial de su emergencia.
- ii) Diagnosticar un amplio rango de grupos químicos, incluyendo formulaciones.
- iii) Simple y barata.

iv) Estandarizada: Permiten comparar y reproducir resultados. Los bioensayos estandarizados para el diagnóstico de resistencia de una muestra de garrapatas son valiosos, porque fenotifican la respuesta poblacional al ixodicida.

Es importante el uso de técnicas diagnósticas en el monitoreo de la susceptibilidad, para la detección temprana de resistencia, lo cual permite planificar la estrategia, de utilizar un insecticida alternativo sobre la población mutante y desactivar la selección y difusión, aunque también es necesario examinar la naturaleza del mecanismo involucrado^[1].

2.7.2. Manejo del principio activo.

Debido a la problemática de la resistencia los insecticidas son recursos no renovables, por lo que extender su vida útil, es decir, conservando la susceptibilidad, es una necesidad del ganadero, estado e industria farmacéutica. Ante la manifestación de resistencia a un compuesto es indispensable excluirlo, y si por ejemplo se tratase de algún piretroide, es necesario excluir todo el grupo de piretroides y utilizar químicos diferentes, impidiendo así la resistencia cruzada. Las sustancias con acción residual breve seleccionan lentamente individuos resistentes, mientras que la extensa residualidad intrínseca favorece la selección de cepas resistentes por lo tanto, sólo se recomienda para el control de parásitos por períodos cortos de tiempo^[1].

2.7.3. Rotación de principios activos.

Una alternativa para postergar el desarrollo de resistencia es la rotación de compuestos antiparasitarios, siempre que no exhiban resistencia cruzada, evitando el uso de sustancias del mismo grupo: cuando dos principios activos (A y B) se utilizan en forma secuencial, el nivel de resistencia al compuesto A disminuirá mientras se aplica el compuesto B. Es esencial utilizar un insecticida alternativo, antes de que se genere resistencia en contra del que se usa convencionalmente dado que el interrumpir la aplicación cuando se detecta resistencia a éste, no ayuda a la reversión completa de individuos resistentes a susceptibles, sino sólo se reduce la frecuencia de genes resistentes^[1].

2.7.4. Asociación de compuestos.

El uso simultáneo de grupos químicos con diferente modo de acción se sustenta en que el mecanismo de resistencia diferirá entre los compuestos, de modo que es poco probable la expresión simultánea de ambos mecanismos en el mismo ejemplar.

El potencial de las asociaciones requiere:

- 1) No debe preexistir resistencia a los componentes de la asociación.
- 2) Los insecticidas deben ser compatibles en la mezcla y poseer persistencia similar.
- 3) Cada componente de la mezcla debe actuar por mecanismos diferentes y además, diferir en el mecanismo de resistencia.

Cuando el mecanismo de resistencia corresponde a mayor biotransformación, es correcto el empleo simultáneo de sinergistas que inhiben sistemas enzimáticos específicos. Por ejemplo, el uso del butóxido de piperonilo como inhibidor de oxidasas de función mixta, se utiliza extensamente con piretroides, D-limoneno y algunos organofosforados, de modo que el empleo de este inhibidor enzimático incrementa la potencia de los principios activos, por lo que se utilizan bajas dosis reduciendo la toxicidad hacia el huésped^[1].

2.7.5. Modo de aplicación.

Es recomendable optimizar algún método de administración, para espaciar los tratamientos en el tiempo, realizando aplicaciones puntuales, evitando la administración continua de manera tal que se permita la reproducción y repoblación, sin ejercer una presión química demasiado intensa. Por ejemplo, el empleo de autoaplicadores mediante sacos impregnados con polvos insecticidas o el método spray permiten mantener la población de moscas en un nivel tolerable, evitando la exposición continua lo cual implica un riesgo potencial. Los bolos orales y la aplicación subcutánea plantean el problema de resistencia^[1].

2.7.6. Manejo de la dosis.

Es conveniente evitar la sobredosificación, si bien en determinadas circunstancias se aconseja aplicar altas o bajas dosis del principio activo para restringir la expresión de resistencia. En presencia de niveles bajos del principio activo brinda un efectivo método de control dado que cuando los genes implicados son poco habituales las dosis bajas posiblemente no eliminan por completo la población susceptible, lo que perpetuará la susceptibilidad de la población, en cambio dosis elevadas se deberían emplear sólo para eliminar ejemplares resistente heterocigotos. Sin embargo, esta estrategia depende del tipo de resistencia^[1].

2.7.7. Control integrado.

La estrategia del control integrado tiene como objetivo disminuir el empleo de ixodicidas, logrando así la preservación de la efectividad de estos compuestos químicos, ya que estos son el recurso más eficaz para el control de garrapatas. Para lograr este objetivo, el control integrado contempla una serie de estrategias para controlar ecológicamente plagas de garrapatas, disminuyendo así el uso de ixodicidas y contrarrestando de manera aceptable los efectos producidos por la resistencia. A continuación se mencionan algunos de los métodos de control utilizados actualmente en el mundo:

Detección de sitios de infestación en el huésped, alternancia de las zonas de pastoreo, uso de pastos con actividad acaricida y quema de pastos infestados por garrapatas de vida libre^[14].

Desde hace unas décadas se está trabajando en nuevas tecnologías, si no tan eficientes como los ixodicidas, si alternativas y complementarias al control químico, como el desarrollo de vacunas, introducción de razas de ganado resistentes al ectoparásito (desprendimiento prematuro), el uso de pasturas acaricidas, el uso de bioacaricidas (preparados farmacéuticos de esporas del hongo *V. lecanii* y de base microbiana *Bacillus thuringiensis*) y utilización de trampas para dípteros mediante el uso de feromonas que perturban el comportamiento del ectoparásito^[9,12,15].

2.8. Clasificación de ixodicidas según su modo de acción.

Una de las estrategias utilizadas para evitar la resistencia a ixodicidas es la implementación de un programa en el que se roten los productos disponibles para preservar su eficacia y su uso continuado. Es importante que los productores de ganado comprendan, el modo de acción de los productos utilizados para controlar plagas^[16], es decir, la manera en que el producto afecta de manera negativa los procesos metabólicos o fisiológicos de la garrapata, de esta manera el productor al ser capaz de entender y conocer el modo de acción de las sustancias activas disponibles, puede diseñar de manera efectiva los programas de rotación de tal forma que se incluyan ixodicidas con distinto modo de acción, para evitar la resistencia cruzada. En la Tabla 1 se muestra el mecanismo de acción, grupo químico, estructura y nombre genérico de las sustancias activas con capacidad ixodicida^[17].

Tabla 1. Grupo químico y mecanismo de acción de los ixodicidas utilizados.

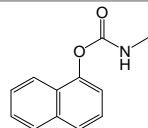
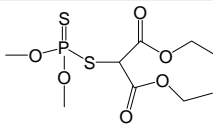
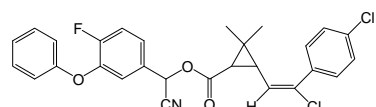
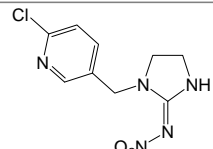
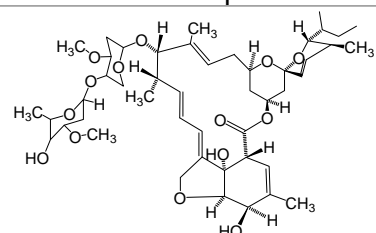
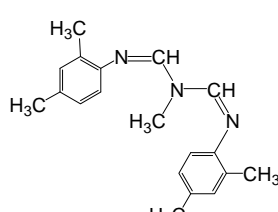
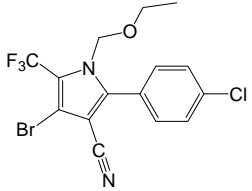
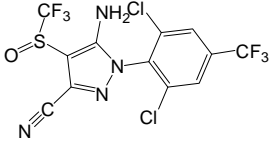
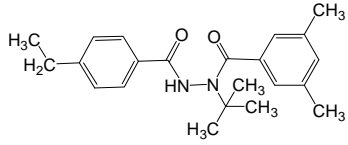
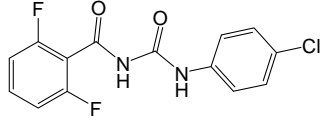
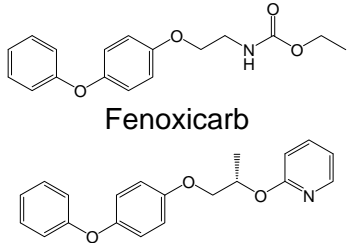
Mecanismo de acción	Grupo químico	Estructura y nombre genérico de la sustancia activa
Inhibidores de la acetilcolinesterasa.	Carbamatos	 <p>Carbaril</p>
	Organofosforados	 <p>Malation</p>
Moduladores del canal de sodio (Inhibición del cierre del canal de sodio).	Piretroides tipo 2	 <p>Flumetrina</p>
Antagonistas del receptor nicotínico de acetilcolina.	Neonicotinoides	 <p>Imidacloprid</p>
Estimula la liberación de GABA activando el canal cloro.	Lactonas macrocíclicas, avermectinas	 <p>Ivermectina</p>
Su alta solubilidad en lípidos les permite alojarse en todo el insecto incluso en el sistema nervioso, inducen narcosis como sueño e inconciencia.	Fumigante	<p>CH₃Br Bromuro de metilo</p>
Mecanismo de acción desconocido, probablemente bloqueador selectivo de la alimentación.	Inorgánicos	<p>Na₃AlF₆ Criolita</p>
Estos compuestos imitan la acción del neurotransmisor octopamina, el cual regula el comportamiento de excitación dentro del SNC y también tiene acciones sobre los tejidos periferales. Inhibición de la enzima monoaminooxidasa.	Octopamina	 <p>Amitraz</p>

Tabla 1 (continuación). Grupo químico y mecanismo de acción de los ixodicidas utilizados.

Desacoplador o inhibidor de la fosforilación oxidativa, vía disrupción del gradiente de protones, impidiendo la formación de la molécula energética del trifosfato de adenosina (ATP).	Pirroles	 <p style="text-align: center;">Clorfenapir</p>
Bloquea los canales de cloro regulados por el ácido γ -aminobutírico (GABA) en las neuronas.	Fenilpirazoles	 <p style="text-align: center;">Fipronil</p>
Su modo de acción es la inhibición del transporte de electrones en las mitocondrias en el sitio de la reductasa NADH-CoQ, de modo que lleva a la alteración de la formación del ATP y también actúa como antagonista de la ecdisona (hormona de la muda).	Hidracinas	 <p style="text-align: center;">Tebufenozide</p>
Inhibe la síntesis de la quitina, una parte vital y casi indestructible del exoesqueleto de los insectos.	Benzoilureas	 <p style="text-align: center;">Diflubenzurón</p>
Miméticos de la hormona juvenil.	Análogos de la hormona juvenil.	 <p style="text-align: center;">Fenoxicarb</p> <p style="text-align: center;">Piriproxifen</p>

Nota: A excepción de los inhibidores de acetilcolina, piretroides y octopamina, los demás ixodicidas no han presentado casos de resistencia por lo que siguen siendo óptimos en el control de plagas.

2.9. Situación mundial de la problemática causada por la garrapata *Boophilus microplus*.

2.9.1. Distribución geográfica.

La garrapata *B. microplus* puede ser encontrada mundialmente en regiones tropicales y subtropicales. Esta garrapata es endémica de la india, de regiones tropicales y subtropicales de Asia, del noreste de Australia, de Madagascar, del sureste de África, y de regiones tropicales y subtropicales de muchos países de América Central y del Sur.

Ha sido erradicada de los Estados Unidos, pero se ha encontrado algunas veces en Texas o California, una zona amortiguada a lo largo de la frontera de México^[18].

2.9.2. Distribución mundial de la resistencia a ixodícidas.

Es de gran importancia conocer la evolución mundial del problema de la resistencia de la garrapata *B. microplus* a los ixodícidas y una manera de conocer dicho problema es saber, el año y el lugar en el cual surgió por primera vez la resistencia a un determinado compuesto químico, tal como puede apreciarse en la Tabla 2, cuyos datos son el resultado de una revisión bibliográfica realizada por la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations)^[2].

Tabla 2. Año y lugar en que surge la resistencia a los ixodícidas^[2].

Grupo o sustancia química	Año de reconocimiento de resistencia.	País
Arsenicales (después de 40 años de uso) y OC (después de dos años de uso).	1953	Brasil
RM a arsenicales, OC (DDT), OF (Diazinón, clorpirifos) y carbamatos.	1979	África
OF.	1981	México. Veracruz, Municipio de Tuxpan
OF y OC (Lindano y dieldrin).	1986	México. Veracruz, Municipio de Tempoal
PS.	1987	África. Sudáfrica
RM a OF y PS.	1989	Australia
PS (Cipermetrina).	1989	Colombia
PS (Flumetrina, deltametrina, alfacipermetrina y lamdacialotrina).	1993	Colombia
RM a PS (Flumetrina, deltametrina, cipermetrina) y AM (Amitraz).	1992	Australia y Centroamérica
RM (OF, PS y AM).	1995	México y Brasil
RM (OF, PS y AM).	1996	África. Sudáfrica
RM a OF, PS (Flumetrina, cipermetrina y deltametrina) y AM.	2001	México. Tamaulipas

OC: Organoclorados; OF: Organofosforados; PS: Piretroides sintéticos; AM: Amidinas; RM: Resistencia múltiple.

2.10. Desarrollo de nuevas entidades químicas con propiedades ixodícidas.

El descubrimiento de nuevas sustancias químicas que posean actividad ixodícida, se puede lograr mediante la modificación estructural de un prototipo o mediante la búsqueda y ensayo de una gran variedad de compuestos aislados de la naturaleza o sintetizados en el laboratorio^[19]. La modificación estructural de un compuesto bioactivo puede tener repercusiones importantes en sus propiedades fisicoquímicas y cambios en su actividad. En algunos casos, se puede bloquear los sitios reactivos con el propósito de retardar su metabolismo y aumentar la biodisponibilidad, y en otros casos, la molécula responsable de la actividad podría ser un compuesto resultado de la hidrólisis del principio activo del producto que se administra.

2.10.1. Optimización de un prototipo.

La modificación estructural de un prototipo tiene por objeto optimizar su actividad ixodícida principal (aunque puede ocurrir que la actividad sea semejante o desaparezca por completo), también se busca evitar problemas de formulación (debidos a solubilidad y estabilidad inadecuadas del compuesto) e incrementar su selectividad farmacológica reduciendo así su toxicidad, además de que la modificación estructural puede diluir la resistencia gestada frente a el compuesto prototipo, manteniendo la susceptibilidad a éste^[1,20].

La modificación estructural se logra utilizando algunas estrategias basadas en la experiencia del estudio de la relación estructura-actividad, de las cuales las más relevantes son:

El hallazgo del grupo farmacóforo en el compuesto prototipo, tal es el caso de la morfina que es el prototipo de los compuestos hipnoanalgésicos, en el cual la identificación del grupo farmacóforo dio origen a dos nuevos compuestos de menor complejidad estructural pero que mantienen la actividad hipnoanalgésica^[19], tal como se muestra en la Figura 2.

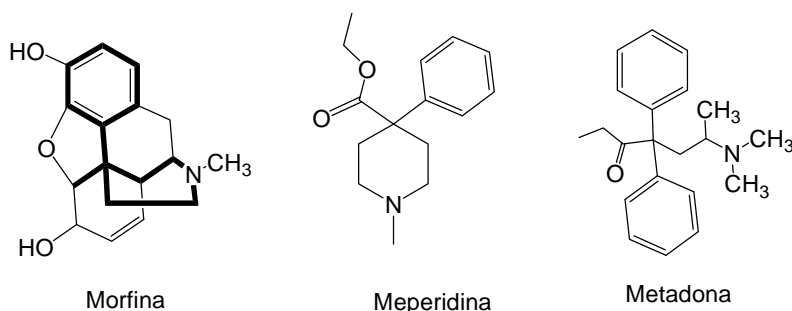


Figura 2. Compuestos hipnoanalgésicos.

Y el isosterismo, basado en que las moléculas y átomos tienen una distribución electrónica similar, lo cual conduce a propiedades fisicoquímicas similares. Por ejemplo, el nitrógeno y el monóxido de carbono, tienen una gran semejanza en sus propiedades fisicoquímicas (densidad, constante dieléctrica y solubilidad). Lagmuir consideró esta semejanza debido a que estas moléculas poseen el mismo número de átomos y electrones de valencia. En la siguiente tabla se mostrarán algunas especies químicas que se consideran isósteros^[19].

Tabla 3. Isósteros clásicos y no clásicos.

Tipo de isótero	Ejemplos de isósteros.
Mismo número de electrones de valencia (Clásico).	(-N<, -CH<), (-O-, -NH-, -CH ₂ -), (-F, -OH, -NH ₂ , -CH ₃), (Ne, HF, H ₂ O, NH ₃ , CH ₄)
Idéntica capa electrónica externa. (Clásico).	(N, P, As), (N ⁺ , P ⁺), (O, S, Se)
Propiedades físicas semejantes (Clásico).	(Cl, CN, SCN), (-CH=CH-, -S-)
Tamaño parecido (No clásico).	CF ₃ , CH ₃
Polaridad (No clásico).	-COOR, -SO ₂ CH ₂ R, -CO-, -COSR, -CONH-, -CN
Acidez (No clásico).	-COOH, -SO ₃ H, -SO ₂ NH-

Nota: Isosterismo Clásico (basado en distribución electrónica), Isosterismo No Clásico (basado en geometría, solubilidad, acidez y capacidad para formar puentes de hidrógeno)^[19].

En la siguiente figura se muestra la aplicación del isosterismo clásico y no clásico en la modificación estructural de sustancias activas.

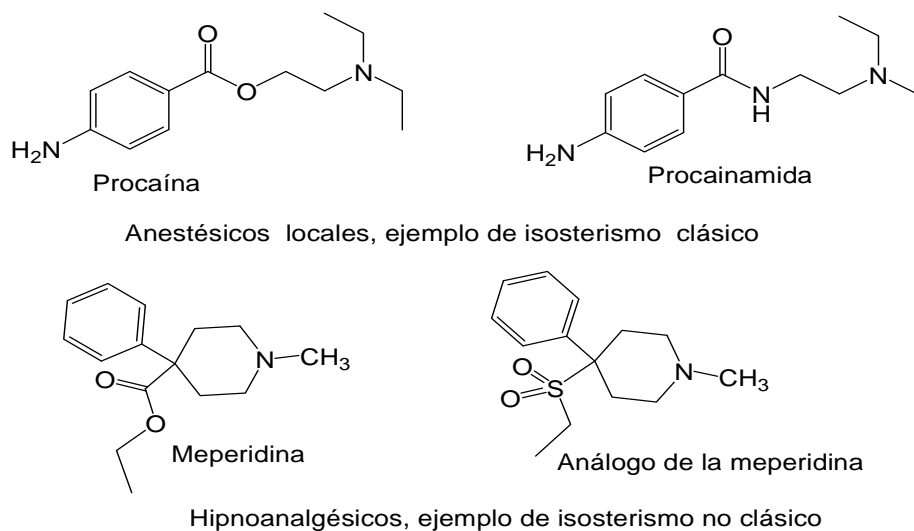


Figura 3. Aplicación del isosterismo clásico y no clásico.

Aunque las estrategias antes mencionadas son para la optimización de fármacos para tratar padecimientos humanos, éstas se pueden aplicar en la optimización de ixodicidas, tal es el caso del desarrollo del metopreno, fenoxicarb y del piriproxifen (Figura 4), que son análogos de la hormona juvenil, los cuales son una de las clases más nuevas de insecticidas. Tales compuestos representan un alto nivel de selectividad (no presentan toxicidad para mamíferos) y disminuyen riesgos de resistencia (aunque la resistencia a piriproxifen se puede estar gestando actualmente)^[20,21].

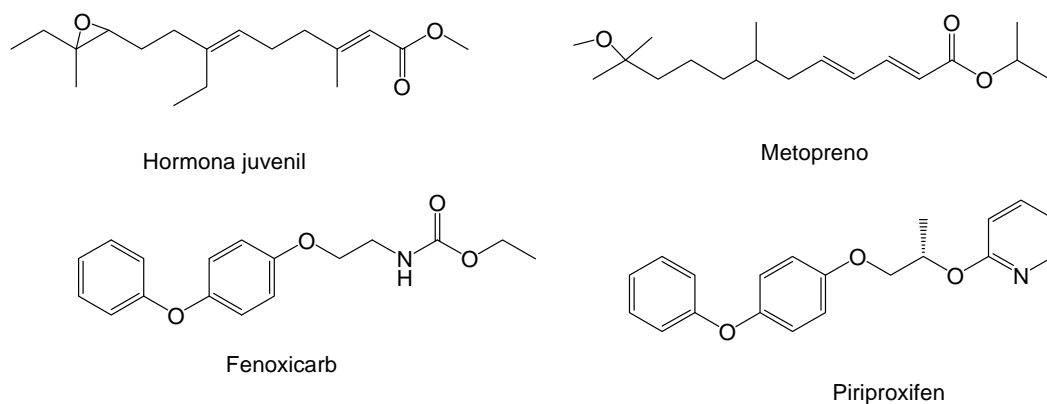


Figura 4. Análogos de la hormona juvenil.

Estos compuestos actúan interrumpiendo la muda, el ciclo de madurez que resulta en el adulto o en otros procesos vitales de los insectos, de manera que influyen en el

crecimiento y desarrollo de los insectos causándoles deformidades y la muerte por hambre. Los procesos de la muda están controlados básicamente por la hormona de la muda (ecdisona) y la hormona juvenil, cuando existe una mayor cantidad de ecdisona en el insecto ocurre la muda (renovación total del exoesqueleto)^[21], los insectos requieren de colesterol en su dieta para sintetizar esta hormona. La hormona juvenil, actúa en conjunto con la ecdisona, para promover la retención de las características inmaduras de la larva retrasando la metamorfosis hasta que el desarrollo larval sea completo. La larva se especializa en comer y, por lo tanto, es el estado del insecto que causa mayor daño. La concentración circulante de la hormona juvenil es máxima en los estados tempranos de la larva y bajan a un mínimo al final del periodo de la pupa. La metamorfosis al estado adulto ocurre cuando la hormona juvenil desaparece de la circulación. La concentración vuelve a aumentar en el adulto reproductivamente activo. De esta manera, el desarrollo normal de un insecto depende de un ajuste preciso de las concentraciones de la hormona juvenil en cada etapa. Una perturbación en la relación entre concentración hormonal y estadio de desarrollo, lleva a un desarrollo anormal (Figura 5). La hormona juvenil y sus análogos sintéticos son eficaces para combatir a los insectos impidiendo el desarrollo pupal o la emergencia del adulto, manteniéndolos en los estados inmaduros lo cuál resultará en su muerte^[21].



Figura 5. Malformaciones en *Tribolium castaneum* tratado con fenoxicarb.

2.10.2. Descubrimiento de nuevos prototipos.

La búsqueda al azar permite descubrir nuevos prototipos con actividad ixodocida, este proceso de búsqueda es muy costoso y generalmente lleva mucho tiempo dado que se

requiere ensayar una serie de cientos de compuestos aislados de la naturaleza o sintetizados en el laboratorio^[19], logrando finalmente después de una intensa búsqueda el descubrimiento de una nueva entidad química, tal es el caso del nuevo compuesto recientemente descubierto (Figura 6), el cual posee actividad antihelmíntica^[22], en contra de ciertas especies patogénicas de nematodos que afectan a humanos y animales, lo cual representa una excelente alternativa de quimioterapia en contra de nematodos multirresistentes a los químicos antihelmínticos clásicos: benzimidazoles, imidazoles y lactonas macrocíclicas. Dichos compuestos presentan un mecanismo de acción alternativo, aunque aún no se sabe exactamente la forma en que actúan, si son agonistas directos de los receptores nicotínicos de acetilcolina (mediante la unión a una proteína específica presente en nematodos, la ACR-23) o mediante la inhibición del regulador negativo de la proteína ACR-23^[22].

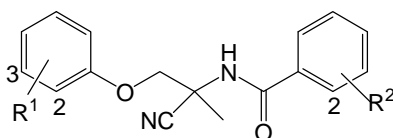


Figura 6. Nuevo prototipo con actividad antihelmíntica.

Las garrapatas y los nematodos son organismos relacionados genéticamente y ambos poseen un sistema nervioso similar por tal razón, existe la posibilidad de que este tipo de compuestos tengan efecto biológico sobre éstas.

3. OBJETIVOS.

3.1. Objetivos generales.

- Sintetizar tres análogos derivados de los ixodicidas fenoxicarb y piriproxifen, manteniendo una estructura base, para comprobar si tiene un efecto sobre la conservación de la actividad ixodicida.
- Buscar evitar la resistencia metabólica en gestación en la garrapata *B. microplus*, frente al fenoxicarb y el piriproxifen, mediante la síntesis de tres compuestos análogos.
- Sintetizar un nuevo compuesto, con mecanismo de acción alternativo para su posible uso en el control de garrapatas con resistencia múltiple.

3.2. Objetivos particulares.

- Buscar las mejores condiciones de reacción para sintetizar los intermediarios requeridos y de los productos finales.
- Caracterizar los intermediarios y los productos finales, mediante las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, RMN ^1H y ^{13}C , EM y AE).

3.3. JUSTIFICACIÓN.

Es necesario contar con nuevas sustancias químicas activas, aun cuando se pretenda en el futuro el uso de una nuevas tecnologías, ya que estas alternativas de control no son tan eficientes como el uso de ixodicidas, si no que simplemente son estrategias para ayudar al control de plagas de garrapatas y a la preservación de la eficacia de los ixodicidas existentes y futuros. Se desconoce la presencia de la proteína ACR-23 en garrapatas sin embargo posiblemente la posea, ya que los helmintos y las garrapatas son organismos relacionados genéticamente y ambos cuentan con un sistema nervioso similar.

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL.

Todos los reactivos y disolventes utilizados fueron obtenidos de Aldrich. La acetona, el diclorometano y la dimetilformamida fueron secados sobre cloruro de calcio, el tetrahidrofurano fue secado sobre sodio empleando benzofenona como indicador y bajo atmósfera de nitrógeno, los demás disolventes se utilizaron después de realizar una destilación simple. Las cromatografías en columna fueron realizadas con sílica gel (Merck, 230-400 mesh).

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer FITR 1605* utilizando las técnicas de pastilla de KBr y de película. La espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrómetro *Varian Unity Inova* empleando una frecuencia de 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los análisis elementales fueron obtenidos en un Analizador Elemental *Fisons EA1108*. La espectroscopia de masas se realizó utilizando un espectrómetro *JEOL JMS SX102A* utilizando la técnica de impacto electrónico (IE^+). Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp.

4.1. Síntesis del 4-(4-nitrofenoxi)fenol.

En un matraz bola de dos bocas de 100 mL se adicionan 23 mL de sulfóxido de dimetilo (DMSO), 2.86 g (26 mmol) de hidroquinona y 1.79 g (13 mmol) de carbonato de potasio, enseguida el sistema se coloca en atmósfera de nitrógeno y se mantiene en agitación por 5 minutos. Posteriormente se adicionan 4.5 g (28.6 mmol) de 1-cloro-4-nitrobenceno previamente disueltos en 7 mL de DMSO y la mezcla de reacción se calienta a reflujo por 8 h. A la mezcla anterior se le adicionan 200 mL de agua destilada y se le realizan 3 extracciones con 60 mL de acetato de etilo cada una. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra al vacío en un rotaevaporador. El residuo obtenido se disuelve en 60 mL de éter etílico y se extrae 4 veces con 25 mL de una solución de NaOH al 10 %, la fase acuosa se acidifica con una solución de HCl al 10 % hasta la completa formación de un precipitado amarillo. La mezcla resultante se filtra al

vacío obteniéndose un sólido amarillo que se purifica por cromatografía en columna de sílica gel y usando como eluyente hexano:acetato de etilo 8:2.

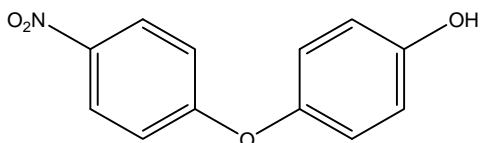


Figura 7. 4-(4-Nitrofenoxi)fenol.

MM 231 g/mol, sólido amarillo, p. f.: 168-170 °C, soluble en DMSO, MeOH, EtOH, poco soluble en cloroformo e insoluble en agua. 56 % de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3439, 1192 (HO-Ar), 1930, 1870, 843, 816 (*p*-disustitución), 1506, 1344 (Ar-NO₂), 1242, 1112 (Ar-O-Ar). EM-IE m/z (%): 231 (100) [M⁺], 215 (50) [M-(OH)]⁺, 185 (21) [M-(NO₂)]⁺, 109 (8) [O-Ar-OH]⁺. RMN ¹H (300.3 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 6.84 (d, 2H, $J_o=9.0$ Hz, H-2), 7.02 (m, 4H, H-3 [$J_o=9.0$ Hz], H-6 [$J_o=9.3$ Hz]), 8.21 (d, 2H, $J_o=9.3$ Hz, H-7), 9.60 (s, 1H, -OH). RMN ¹³C (75.3 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 116.31 (C-2), 116.55 (C-3), 121.84 (C-6), 126.06 (C-7), 141.65 (C-8), 145.87 (C-4), 155.04 (C-1), 164.00 (C-5). AE: Calc.: C, 62.34; H, 3.92; N, 6.06; O, 27.68; Exp.: C, 62.22; H, 4.04; N, 5.98.

4.2. Síntesis del 4-(2,4-dinitrofenoxi)fenol.

En un matraz bola de dos bocas de 250 mL, provisto de agitación mecánica, se colocan 60 mL de etanol, 3 g (27 mmol) de hidroquinona y 1.86 g (13.5 mmol) de carbonato de potasio, en seguida el sistema se coloca en atmósfera de nitrógeno y se deja en agitación por 4 minutos. Posteriormente se adicionan 6 g (29.7 mmol) de 2,4-dinitroclorobenceno previamente disueltos en 30 mL de etanol, la mezcla de reacción se calienta a reflujo por 6h. La mezcla de reacción se concentra al vacío en un rotaevaporador y el producto se purifica por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 8:2.

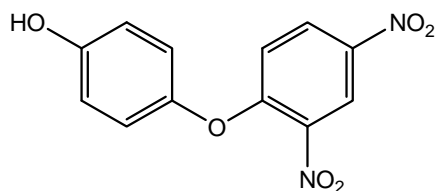


Figura 8. 4-(2,4-Dinitrofenoxi)fenol.

MM 276 g/mol, sólido amarillo claro, p. f.: 125-127 °C, soluble en acetato de etilo, acetona, ligeramente soluble en cloroformo y etanol e insoluble en agua y hexano. 72 % de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3456 (Ar-OH), 1740, 1727, 1376 (Ar-NO₂), 1667, 1633 (1,2,4-trisustitución y 1,4-disustitución), 1242, 1024 (Ar-O-Ar). EM-IE m/z (%): 276 (24) [M⁺], 183 (8) [O-Ar(NO₂)₂]⁺, 168 (54) [Ar-O-Ar]⁺, 109 (100) [HO-Ar-O]⁺. RMN ¹H (300.3 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 6.86 (d, 2H, *Jo*= 9.0 Hz, H-2), 7.03-7.09 (m, 3H, *Jo*= 9.0 Hz, H-3, 10), 8.40 (dd, 1H, *Jm*= 2.7 Hz, *Jo*= 9.3 Hz, H-9), 8.83 (d, 1H, *Jm*= 2.7 Hz, H-7), 9.74 (s, 1H, OH). RMN ¹³C (75.3 MHz, DMSO-d₆, δ ppm); 116.85 (C-2), 117.98 (C-10), 121.82 (C-3, 7), 129.54 (C-9), 138.71 (C-6), 140.70 (C-8), 145.21 (C-4), 155.74 (C-1), 156.22 (C-5). AE: Calc.: C, 52.18; H, 2.92; N, 10.14; O, 34.76. Exp.: C, 52.76; H, 3.41; N, 9.33.

4.3. Síntesis de la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea.

La síntesis se lleva a cabo en dos pasos:

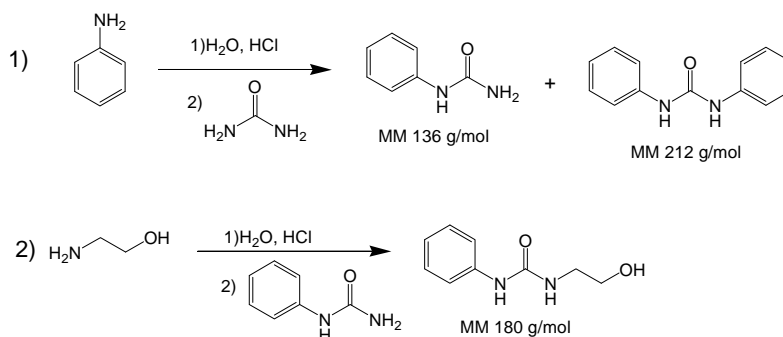


Figura 9. Ruta sintética de la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea.

1) En un matraz bola de 250 mL, provisto de agitación magnética, se colocan 140 mL de agua destilada, 13 mL (143 mmol) de anilina y 11.8 mL (143 mmol) de HCl al 37 %

los cuales se adicionan lentamente. La mezcla de reacción se agita vigorosamente por 5 minutos y enseguida se adicionan 9.45 g (157 mmol) de urea, finalmente la mezcla de reacción se calienta a reflujo por aproximadamente una hora, hasta la aparición de un sólido blanco que corresponde a la formación del subproducto.

2) En un matraz bola de 250 mL, provisto de agitación magnética, se colocan 60 mL de agua destilada, 2 mL (33 mmol) de etanolamina y 2.72 mL (33 mmol) de HCl al 37 % los cuales se adicionan lentamente. La mezcla de reacción se agita vigorosamente por 5 minutos y enseguida se adicionan 4.9 g (36.3 mmol) de fenilurea, finalmente la mezcla de reacción se calienta a reflujo por 5h.

Purificación:

1) La mezcla de reacción se filtra al vacío en caliente (el sólido blanco que queda en el papel filtro corresponde a la difenilurea). El filtrado se enfría en un baño de hielo hasta la formación de un sólido cristalino que se filtra al vacío y se lava con un poco de agua helada. El filtrado es de nuevo calentado a reflujo por una hora aproximadamente y la fenilurea se vuelve a colectar, este procedimiento se repite dos veces más, logrando así incrementar el rendimiento.

2) Se elimina el agua al vacío en un rotaevaporador y el sólido se purifica por cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente hexano:acetato de etilo 1:1.

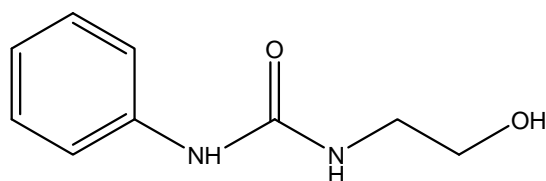


Figura 10. 1-(2-Hidroxietyl)-3-fenilurea.

MM 180 g/mol, sólido blanco de olor característico, p. f.: 114-117 °C, muy soluble en etanol, soluble en metanol y acetato de etilo, ligeramente soluble en agua insoluble en hexano y cloroformo. 68 % de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3315 (R-OH, -NH-), 2932, 2879 (-CH₂-), 1639 (C=O). EM-IE m/z (%): 180 (12) [M⁺], 149 (3) [M-(CH₂OH)]⁺, 120 (8) [M-(2-hidroxiethylamina)]⁺, 93 (100) [Ar-NH₂]⁺. RMN ¹H (300.3 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.16 (c, 2H, H-4), 3.43 (m, 2H, H-5), 4.79 (t, 1H, -OH), 6.19 (t, 1H, -N¹H-), 6.87 (m, 1H, $J_o = 8.1$ Hz, H-9), 7.20 (m, 2H, $J_o = 8.1$ Hz, H-8), 7.37 (d, 2H, $J_o = 8.1$ Hz, H-7), 8.55 (s, 1H, -N³H-). RMN ¹³C (75.5 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 41.90 (C-5), 60.50 (C-4), 117.90 (C-7), 121.43 (C-9), 128.96 (C-8), 140.60 (C-6), 155.67 (C-2). AE: Calc.: C, 59.99; H, 6.71; N, 15.55; O, 17.76; Exp.: C, 59.96; H, 6.77; N, 15.61.

4.4. Síntesis de la 1-(2-cloroetil)-3-fenilurea.

En un matraz bola de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocan 13 mL de piridina y 1.2 g (6.7 mmol) de 1-(2-hidroxiethyl)-3-fenilurea (3), posteriormente el sistema se coloca en un baño de hielo y en seguida se adicionan 1.41 g (7.4 mmol) de cloruro de tosilo. La mezcla de reacción se deja en agitación en el baño de hielo por 8 h y bajo atmósfera de nitrógeno. Se concentra al vacío en un rotaevaporador, evitando el escape de piridina utilizando una trampa de ácido clorhídrico al 50% colocada a la salida de la bomba de vacío. El producto se purifica en columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 9:1.

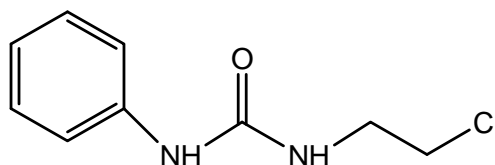


Figura 11. 1-(2-Cloroetil)-3-fenilurea.

MM 198.5 g/mol, sólido blanco, p. f.: 116-117 °C, soluble en acetona y cloroformo, ligeramente soluble en diclorometano, insoluble en agua y hexano. 15 % de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3317 (-NH-), 2966 (-CH₂-), 1639 (C=O), 1444 (-CH₂-Cl), 668 (-C-Cl). EM-IE m/z (%): 198 (10) [M⁺], 162 (36), 161 (40) [M-(Cl)]⁺, 119 (16) [M-(2-cloroethylamina)]⁺, 93 (100) [Ar-NH₂]⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.41 (m, 2H, H-4), 3.65 (t, 2H, H-5), 6.39 (t, 1H, -N¹H-), 6.89 (m, 1H, $J_o = 7.5$ Hz, H-9), 7.19 (m, 2H,

$J_o = 7.5$ Hz, H-8), 7.38 (d, 2H, $J_o = 7.5$ Hz, H-7), 8.64 (s, 1H, $-N^3H-$). RMN ^{13}C (75.3 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 41.2 (C-4), 44.4 (C-5), 117.7 (C-7), 121.2 (C-9), 128.66 (C-8), 140.25 (C-6), 155 (C-2). AE: Calc.: C, 54.42; H, 5.58; Cl, 17.85; N, 14.10; O, 8.05. Exp.: C, 54.87; H, 5.569; N, 13.78.

4.5. Síntesis de la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea.

En un matraz bola de 200 mL, provisto de agitación mecánica, se colocan 60 mL de diclorometano anhidro, 2 g (7.7 mmol) de trifetilfosfina, 0.245 g (3.6 mmol) de imidazol y el sistema se deja en agitación por 2 minutos. Posteriormente se adicionan 1.48 g (8.31 mmol) de NBS y 0.5 g (2.8 mmol) de 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea. La mezcla de reacción se mantiene en agitación por 5 h a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentra al vacío en un rotaevaporador y el producto se purifica por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 8:2.

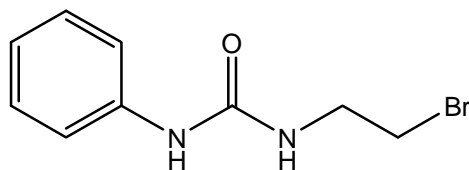


Figura 12. 1-(2-Bromoetil)-3-fenilurea.

MM 242 g/mol, sólido café claro, p. f.: 100-102 $^{\circ}C$, muy soluble en acetona, soluble en cloroformo y diclorometano, insoluble en agua y hexano. 46 % de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3313 (NH), 2970 ($-CH_2-$), 1946, 750, 712 (monosustitución), 1638 (C=O), 1443 ($-CH_2-Br$), 668 ($-C-Br$). EM-IE m/z (%): 242 (8) $[M^+]$, 162 (80), 161 (100) $[M-Br]^+$, 149 (4) $[M-(CH_2Br)]^+$, 119 (40) $[M-(2-Bromoetilamina)]^+$, 93 (76) $[Ar-NH_2]^+$, 80 (2) $[Br]^+$, 79 (3) $[Br]^+$. RMN 1H (300.3 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.51 (t, 2H, H-5), 3.66 (c, 2H, H-4), 5.31 (s, 1H, $-N^1H-$), 6.60 (s, 1H, $-N^3H-$), 7.11 (m, 1H, $J_m = 2.2$ Hz, $J_o = 6.3$ Hz, H-9), 7.32 (m, 4H, $J_o = 6.3$ Hz, H-7,8). RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 33.35 (C-5), 42.21 (C-4), 120.88 (C-7), 123.96 (C-9), 129.51 (C-8), 138.69 (C-6), 156.08 (C-2). AE: Calc.: C, 44.47; H, 4.56; Br, 32.87; N, 11.52; O, 6.58. Exp.: C, 44.92; H, 4.77; N, 11.25.

4.6. Síntesis de la 1-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-3-fenilurea y de la 1-fenilimidazolidin-2-ona como subproducto.

En un matraz bola de 10 mL, provisto de agitación magnética, se colocan 20 mg (0.079 mmol) de 4-(4-nitrofenoxi)fenóxido de sodio, 23 mg (0.0948 mmol) de 1-(2-bromoetil)fenilurea y 1.5 mL de tetrahidrofurano anhidro. Posteriormente la mezcla de reacción se calienta a reflujo por 6 h y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentra a vacío en un rotaevaporador, y el producto se purifica en columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 8:2.

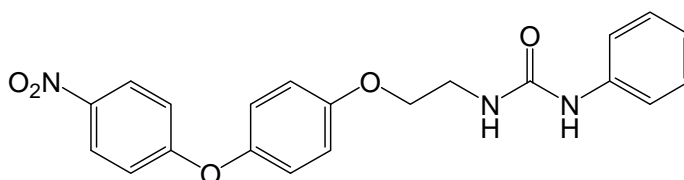


Figura 13. 1-{2-[4-(4-Nitrofenoxi)fenoxi]etil}-3-fenilurea.

MM 393 g/mol, sólido amarillo canario, p. f 133-135 °C, muy soluble en DMSO, soluble en cloroformo, diclorometano, acetona, insoluble en agua y hexano. 12% de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3362, 3286 (-NH-), 2933, 2876 (-CH₂-), 1636 (C=O), 1506, 1348 (Ar-NO₂), 1248, 1230, 1112 (Ar-O-Ar, Ar-O-R). EM-IE m/z (%): 301 (6) [M-(NH-Ar)]⁺, 227 (10) [2-(4-fenoxifenoxi)etilamina]⁺, 231 (76) [4-(4-nitrofenoxi)fenol]⁺, 163 (34) [1-etil-3-fenilurea]⁺, 93 (100) [Ar-NH₂]⁺. RMN ¹H (300.1 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.74 (c, 2H, H-4), 4.14 (t, 2H, H-5), 5.24 (t, 1H, -N¹H-), 6.44 (s, 1H, -N³H-), 7.01 (m, 6H, H-11 [*Jo*= 9.3 Hz], H-12 [*Jo*= 9.3 Hz], H-15 [*Jo*= 9.0 Hz]), 7.15 (m, 1H, H-9), 7.37 (m, 4H, *Jo*= 9.3 Hz, H-7, 8), 8.24 (d, 2H, *Jo*= 9.0 Hz, H-16). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ ppm): 40.22 (C-4), 68.16 (C-5), 116.22 (C-11), 116.71 (C-12), 121.78 (C-15), 122.18 (C-7), 124.64 (C-9), 126.17 (C-16), 129.67 (C-8), 138.43 (C-6), 142.57 (C-17), 148.56 (C-13), 155.77 (C-10), 156.34 (C-2), 164.24 (C-14).

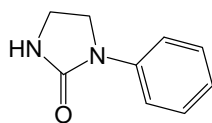


Figura 14. 1-Fenilimidazolidin-2-ona.

MM 162.08 g/mol, sólido transparente, p. f.: 148-150 °C, muy soluble en DMSO, soluble en cloroformo, acetona, acetato de etilo, insoluble en hexano y agua. 37% de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3256 (NH), 2919, 1455 ($-\text{CH}_2-$), 1684 (C=O). EM-IE m/z (%): 162 (54) $[\text{M}^+]$, 91 (8) $[\text{M}-(\text{N-Ar})]^+$. RMN ^1H (300.1 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.58 (t, 2H, H-3), 3.94 (c, 2H, H-2), 4.98 (s, 1H, NH), 7.06 (m, 1H, $J_{\text{o}}=8.5$ Hz, H-7), 7.33 (m, 2H, $J_{\text{o}}=8.5$ Hz, H-6), 7.54 (d, 2H, $J_{\text{o}}=8.5$ Hz, H-5). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 36.17 (C-3), 43.97 (C-2), 116.54 (C-5), 121.41 (C-7), 127.48 (C-6), 130.10 (C-4). AE: Calc.: C, 66.65; H, 6.21; N, 17.27; O, 9.86. Exp.: C, 62.807; H, 6.41; N, 14.08.

4.7. Síntesis del etilfenilcarbamato.

En un matraz bola de 50 mL, provisto de agitación magnética, se colocan 5.2 mL de tetrahidrofurano anhidro y el sistema se coloca en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se adicionan 0.5 mL (5.2 mmol) de etilcloroformiato y en seguida se adicionan lentamente 0.568 mL (6.24 mmol) de anilina. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío en un rotaevaporador y el residuo sólido es lavado con hexano. La fase orgánica de hexano se concentra al vacío en un rotaevaporador y el producto se purifica en columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 6:4. Se obtiene un líquido viscoso a temperatura ambiente que al refrigerarlo cristaliza.

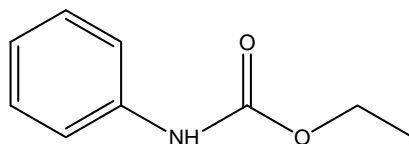


Figura 15. Etilfenilcarbamato.

MM 165 g/mol, sólido transparente cristalino, p. f.: 44-46 °C, muy soluble en DMSO, soluble en etanol, acetato de etilo, acetona, cloroformo, diclorometano y hexano, insoluble en agua. 75% de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3319 (Ar-NH-R), 2983 (-CH₃), 2942 (-CH₂-), 1703 (C=O). EM-IE m/z (%): 165 (60) [M⁺], 120 (26) [M-EtOH]⁺, 93 (100) [Ar-NH₂]⁺. RMN ¹H (300.3 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.33 (t, 3H, H-3), 4.24 (c, 2H, H-2), 6.80 (s, 1H, NH), 7.06 (m, 1H, $J_m=1.5$ Hz, $J_o=7.5$ Hz, H-7), 7.31 (m, 2H, $J_o=7.5$ Hz, H-6), 7.41 (d, 2H, $J_o=7.5$ Hz, H-5). RMN ¹³C (75.3 MHz, CDCl₃, δ ppm): 13.20 (C-3), 59.86 (C-2), 117.33 (C-7), 122.00 (C-5), 127.68 (C-6), 136.62 (C-4), 153.98 (C-1). AE: Calc.: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48; O, 19.37. Exp.: C, 65.87; H, 6.93; N, 8.35.

4.8. Síntesis de la *N*-(2-cloroetil)-4-metilbencenosulfonamida y del 2-(4-metilfenilsulfonamido)etil-4-metilbencenosulfonato.

En un matraz bola de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocan 23 mL de piridina y 3 g (30 mmol) de clorhidrato de etanolamina. Posteriormente el sistema se coloca en un baño de hielo y en seguida se adicionan 8.58 g (45 mmol) de cloruro de tosilo. La mezcla de reacción se de deja en agitación en el baño de hielo por 8 h y bajo atmósfera de nitrógeno. Se concentra en un rotaevaporador, evitando el escape de piridina utilizando una trampa de ácido clorhídrico al 50% colocada a la salida de la bomba de vacío. Ambos productos se purifican por columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 95:5.

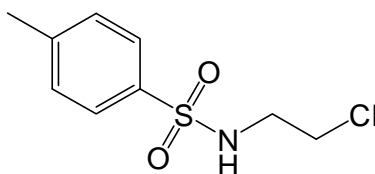


Figura 16. *N*-(2-Cloroetil)-4-metilbencenosulfonamida.

MM 233 g/mol, sólido blanco, p. f.: 90-92 °C, muy soluble en DMSO, soluble en cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona, insoluble en agua. 11 % de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3279 (NH), 2962 ($-\text{CH}_3$), 2925, 2829 ($-\text{CH}_2-$), 1916, 1800, 841 (p -sustitución), 1428 ($-\text{CH}_2\text{-Cl}$), 1318, 1154 ($-\text{SO}_2-$), 811 (C-Cl). EM-IE m/z (%): 233 (2) $[\text{M}^+]$, 184 (62) $[\text{M}-(\text{CH}_2\text{Cl})]^+$, 155 (80) $[\text{C}_7\text{H}_7\text{-SO}_2, \text{Ar-SO}_2\text{-NH}]^+$, 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$. RMN ^1H (300.1 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.48 (s, 3H, H-7), 3.35 (c, 2H, H-1), 3.60 (t, 2H, H-2), 4.99 (t, 1H, NH), 7.37 (d, 2H, $J_o=8.1$ Hz, H-5), 7.80 (d, 2H, $J_o=8.1$ Hz, H-4). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 21.50 (C-7), 43.56 (C-2), 44.61 (C-1), 127.01 (C-4), 129.85 (C-5), 136.75 (C-3), 143.81 (C-6). AE: Calc.: C, 46.25; H, 5.18; Cl, 15.17; N, 5.99; O, 13.69; S, 13.72. Exp.: C, 46.46; H, 5.34; N, 5.82; S, 13.46.

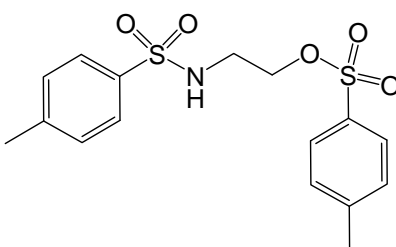


Figura 17. 2-(4-Metilfenilsulfonamido)etil-4-metilbencenosulfonato.

MM 369 g/mol, sólido blanco, p. f.: 71-74 $^{\circ}\text{C}$, muy soluble en DMSO, soluble en etanol, acetona, cloroformo y diclorometano, insoluble en agua. 25% de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3292 ($-\text{NH}-$), 2940 (Ar- CH_3), 2924 ($-\text{CH}_2-$), 1364, 1329, 1175, 1155 ($-\text{SO}_2-$). EM-IE m/z (%): 198 (2) $[\text{M}-(\text{OTs})]^+$, 184 (28) $[\text{M}-(\text{CH}_2\text{-OTs})]^+$, 155 (46) $[\text{Ts}, \text{Ar-SO}_2\text{-NH}_2]^+$, 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$. RMN ^1H (300.1 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.47 (s, 3H, H-12), 2.50 (s, 3H, H-7), 3.26 (c, 2H, H-1), 4.08 (t, 2H, H-2), 4.84 (t, 1H, NH), 7.33 (d, 2H, $J_o=8.1$ Hz, H-10), 7.39 (d, 2H, $J_o=8.1$ Hz, H-5), 7.74 (d, 2H, $J_o=8.1$ Hz, H-9), 7.79 (d, 2H, $J_o=8.1$ Hz, H-4). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 20.20 (C-7, 12), 40.81 (C-1), 67.37 (C-2), 125.68 (C-9), 126.61 (C-4), 128.52 (C-10), 128.70 (C-5), 142.49 (C-3, 8), 144.06 (C-11,6). AE: Calc.: C, 52.01; H, 5.18; N, 3.79; O, 21.65; S, 17.36. Exp.: C, 53.44; H, 5.06; N, 3.91; S, 17.39.

4.9. Síntesis de la *N*-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-4-metilbencenosulfonamida.

En un matraz bola de 10 mL, provisto de agitación magnética, se coloca 1 mL de dimetilformamida anhidra, 52 mg (0.2 mmol) de 4-(4-nitrofenoxi)fenóxido de sodio, 0.66

mg (0.004 mmol) de KI y 56 mg (0.24 mmol) de *N*-(2-cloroetil)-4-metilbencenosulfonamida. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 18 h bajo atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adicionan 20 mL de agua destilada y se le realizan 3 extracciones con 20 mL de éter etílico cada una, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a vacío en un rotaevaporador. El producto se purifica por columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano: acetato de etilo 8:2.

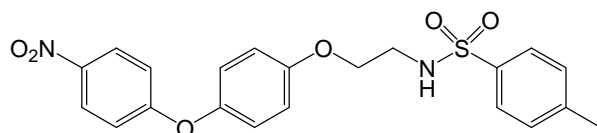


Figura 18. *N*-(2-[4-(4-Nitrofenoxi)fenoxi]etil)-4-metilbencenosulfonamida.

MM 428 g/mol, sólido amarillo, p. f.: 116-118 °C, muy soluble en DMSO, soluble en acetona, cloroformo, diclorometano, ligeramente soluble en etanol y éter, muy poco soluble en agua. 59 % de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3280 (-NH-), 2924, 2883 (-CH₃, -CH₂-), 1506, 1342 (Ar-NO₂), 1320, 1150 (-SO₂-), 1236, 1110 (Ar-O-Ar). EM-IE m/z (%): 428 (6) [M⁺], 231 (56) [4-(4-nitrofenoxi)fenol]⁺, 198 (42) [1-metoxi-4-fenoxibenceno]⁺, 155 (40) [Ts, Ar-SO₂-NH₂]⁺, 91 (100) [C₇H₇]⁺. RMN ¹H (299.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.45 (s, 3H, H-5), 3.40 (c, 2H, H-6), 4.04 (t, 2H, H-7), 5.05 (t, 1H, NH), 6.88 (d, 2H, J_o = 9.3 Hz, H-13), 7.00 (m, 4H, H-10 [J_o = 9.3 Hz], H-9 [J_o = 9.0 Hz]), 7.33 (d, 2H, J_o = 8.4 Hz, H-3), 7.81 (d, 2H, J_o = 8.4 Hz, H-2), 8.20 (d, 2H, J_o = 9.3 Hz, H-14). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21.51 (C-5), 42.50 (C-6), 67.24 (C-7), 116.17 (C-9), 116.68 (C-10), 122.15 (C-13), 126.18 (C-14), 127.53 (C-2), 130.06 (C-3), 137.12 (C-1), 142.63 (C-4), 143.94 (C-15), 148.63 (C-11), 155.85 (C-8), 164.18 (C-12).

4.10. Síntesis de la 1-(2-clorofenoxi)propan-2-ona.

En un matraz bola de 50 mL, provisto de agitación magnética, se colocan 24 mL de acetona seca, 1.778 g (12.9 mmol) de carbonato de potasio, 38.84 mg (0.234 mmol) de yoduro de potasio y 1.19 mL (11.7 mmol) de *o*-clorofenol. El sistema se mantiene en agitación por 5 minutos y en seguida se adicionan 1.114 mL (14 mmol) de cloroacetona.

La mezcla de reacción se mantiene a reflujo por 8 h. Se filtra a gravedad y el sólido se lava con acetona, las fases combinadas de acetona se concentran al vacío en un rotaevaporador y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua destilada y posteriormente con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a vacío en un rotaevaporador, el producto fue utilizado para la siguiente reacción sin purificación adicional.

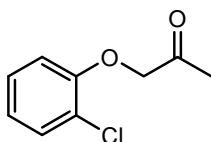


Figura 19. 1-(2-Clorofenoxi)propan-2-ona.

MM 184 g/mol, líquido amarillo, muy soluble en DMSO, soluble en acetona, cloroformo, diclorometano, insoluble en agua y metanol. 93 % de rendimiento.

IR ν (Película, cm^{-1}): 2922 (-CH₃, -CH₂-), 1735 (C=O), 1240, 1071 (Ar-O-R), 749 (*o*-sustitución). EM-IE m/z (%): 184 (88) [M⁺], 141 (100) [M-(CH₃C=O)]⁺, 111 (94) [Ar-Cl]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.40 (s, 3H, H-3), 4.60 (s, 2H, H-1), 6.84 (dd, 1H, $J_o=8.1$ Hz, $J_m=1.5$ Hz, H-9), 6.99 (m, 1H, $J_o=7.8$ Hz, $J_m=1.5$ Hz, H-7), 7.25 (m, 1H, $J_o=7.8$ Hz, $J_m=1.8$ Hz, H-8), 7.44 (dd, 1H, $J_o=7.8$ Hz, $J_m=1.8$ Hz, H-6). RMN ¹³C (75.3 MHz, CDCl₃, δ ppm): 26.76 (C-3), 73.63 (C-1), 113.35 (C-9), 122.46 (C-7), 122.60 (C-5), 127.80 (C-8), 130.60 (C-6), 153.27 (C-4), 205.84 (C-2). AE: Calc.: C, 58.55; H, 4.91; Cl, 19.20; O, 17.33. Exp.: C, 60.02; H, 5.165.

4.11. Síntesis del 2-amino-3-(2-clorofenoxi)-2-metilpropanonitrilo.

En un matraz bola de 50 mL, provisto de agitación magnética, se coloca 1 g (5.43 mmol) de 1-(2-clorofenoxi)propan-2-ona, 319 mg (6.51 mmol) de cianuro de sodio, 435 mg (8.14 mmol) de cloruro de amonio y 5 mL de hidróxido de amonio al 30%. La mezcla de reacción se deja en agitación en un baño de agua a temperatura ambiente por 14 h. Se adicionan 10 mL de agua destilada a la mezcla de reacción y se realizan 3 extracciones con 15 mL de acetato de etilo cada una, la fase orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro. Finalmente la fase orgánica se

concentra al vacío en un rotaevaporador y el producto se purifica por columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano: acetato de etilo 1:1.

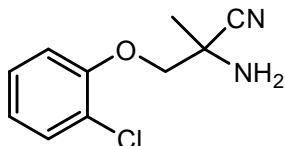


Figura 20. 2-Amino-3-(2-clorofenoxi)-2-metilpropanonitrilo.

MM 210 g/mol, líquido amarillo viscoso, muy soluble en DMSO, soluble en metanol, acetona, cloroformo y diclorometano, ligeramente soluble en agua. 90 % de rendimiento.

IR ν (Película, cm^{-1}): 3384, 3319 (NH_2), 2937, 2878 ($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$), 2229 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1249, 1067 (Ar-O-R), 750 (σ -sustitución). EM-IE m/z (%): 210 (4) [M^+], 184 (7) [$\text{M}-(\text{CN})]^+$, 149 (24) [$\text{M}-(\text{Cl}, \text{CN})]^+$, 111 (28) [Clorobenceno] $^+$. RMN ^1H (299.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.62 (s, 3H, H-4), 2.24 (s, 2H, NH_2), 4.03 (m, 2H, $J= 8.7$ Hz, H-3), 7.14 (m, 4H, $J_o= 7.8$ Hz, $J_m= 1.5$ Hz, H-7, 8, 9, 10). RMN ^{13}C (75.3 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.42 (C-4), 50.27 (C-2), 75.40 (C-3), 114.66 (C-10), 122.90 (C-8), 123.06 (C-6), 123.87 (C-1), 128.05 (C-9), 130.75 (C-7), 153.70 (C-5). AE: Calc.: C, 57.01; H, 5.26; Cl, 16.83; N, 13.30; O, 7.59. Exp.: C, 59.13; H, 6.00; N, 11.56.

4.12. Síntesis de la N-[1-ciano-1-metil-2-(2-clorofenoxi)-etil]-2-trifluorometilbenzamida.

En un matraz bola de 10 mL, provisto de agitación magnética, se colocan 200 mg (0.95 mmol) de 2-amino-3-(2-clorofenoxi)-2-metilpropanonitrilo, 232 μL (1.33 mmol) de diisopropiletilamina (DIPEA), 6 mg (0.0476 mmol) de 4-dimetilamino piridina (4-DMAP) y 2 mL de diclorometano seco y frío. En seguida se adicionan lentamente 167.5 μL (1.14 mmol) de cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo. La mezcla de reacción se deja en agitación en un baño de hielo por 30 minutos y 20 h a temperatura ambiente. Se adicionan 8 mL de diclorometano y se lava con 20 mL de una solución saturada de NaHCO_3 , se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua destilada, HCl 1 M y agua destilada, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra al vacío en un

rotaevaporador. El producto se purifica por columna en sílica gel utilizando como eluyente hexano: acetato de etilo 7:3.

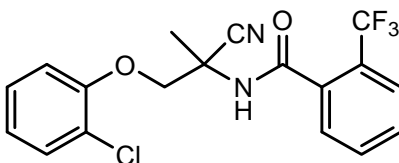


Figura 21. *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(2-clorofenoxi)-etil]-2-trifluorometil-benzamida.

MM 382 g/mol, sólido amarillo claro, p. f.: 122-124 °C, muy soluble en DMSO, soluble en metanol, acetato de etilo, acetona, cloroformo y diclorometano, ligeramente soluble en etanol, muy poco soluble en hexano, insoluble en agua y tricloroetileno. 89 % de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3233, 3195 (NH), 2942, 2889 (-CH₃, -CH₂-), 1655 (C=O), 1316, 1128 (Ar-O-R), 1176, 706 (-CF₃), 778, 753 (*o*-sustitución). EM-IE m/z (%): 209 (5) y 173 (100) [Fragmentos producidos por el rompimiento del enlace amido]⁺. RMN ¹H (300.1 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.01 (s, 3H, H-5), 4.47 (dd, 2H, $J=9.3$ Hz, H-3), 6.53 (s, 1H, NH), 7.05 (m, 2H, $J_m=1.5$ Hz, $J_o=8.1$ Hz, H-16,18), 7.30 (m, 1H, $J_m=1.8$ Hz, $J_o=9.0$ Hz, H-17), 7.40 (d, 1H, $J_m=1.8$ Hz, $J_o=8.4$ Hz, H-15), 7.59 (m, 3H, $J_o=9.0$ Hz, H-10,9,8), 7.75 (d, 1H, $J_o=9.0$ Hz, H-11). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 20.75 (C-5), 49.44 (C-2), 70.19 (C-3), 113.80 (C-18), 116.40 (C-4), 122.01 (C-12,16,14), 125.14 (C-8), 126.72 (C-7,11), 127.27 (C-17), 129.17 (C-6,10,9), 130.80 (C-15), 151.80 (C-13), 165.90 (C-1). AE: Calc.: C, 56.48; H, 3.69; Cl, 9.26; F,14.89; N,7.32; O, 8.36. Exp.: C, 56.97; H, 3.70; N, 7.31.

4.13. Síntesis de la 1-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]propan-2-ona .

En un matraz bola de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocan 50 mL de acetona seca, 500 mg (1.97 mmol) de 4-(4-nitrofenoxi)fenóxido de sodio y 6.5 mg (0.039 mmol) de yoduro de potasio. En seguida se adicionan 188 μL (2.36 mmol) de cloroacetona y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo por 8 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío en un rotaevaporador y el residuo es disuelto en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua destilada y posteriormente con salmuera, se

seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra al vacío en un rotaevaporador, el producto fue utilizado para la siguiente reacción sin purificación adicional.

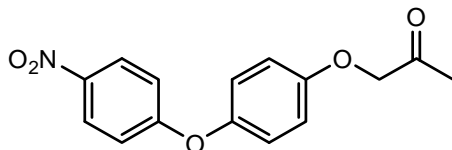


Figura 22. 1-[4-(4-Nitrofenoxi)fenoxi]propan-2-ona.

MM 287 g/mol, líquido amarillo, muy soluble en DMSO, soluble en acetona, cloroformo, diclorometano, ligeramente soluble en metanol y hexano, insoluble en agua. 89 % de rendimiento.

IR ν (Película, cm^{-1}): 2925, 2847 (-CH₃, -CH₂-), 1732 (C=O), 1504, 1343 (Ar-NO₂), 1251, 1233, 1112 (Ar-O-Ar, Ar-O-R). RMN ¹H (300.1 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.34 (s, 3H, H-3), 4.62 (s, 2H, H-1), 7.03 (m, 6H, H-5 [J_o = 9.3 Hz], H-6 [J_o = 9.3 Hz], H-9 [J_o = 9.0 Hz]), 8.21 (d, 2H, J_o = 9.0 Hz, H-10). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ ppm): 25.20 (C-3), 72.06 (C-1), 115.06 (C-5), 115.16 (C-6), 120.48 (C-9), 124.57 (C-10), 141.09 (C-11), 147.35 (C-7), 153.88 (C-4), 162.49 (C-8), 203.77 (C-2). AE: Calc.: C, 62.72; H, 4.56; N, 4.88; O, 27.85. Exp.: C, 63.81; H, 5.02; N, 6.13.

4.14. Síntesis del 2-amino-2-metil-3-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]propanonitrilo.

En un matraz bola de 10 mL, provisto de agitación magnética, se colocan 0.3 g (1mmol) de 1-(4-(4-nitrofenoxi)fenoxi)propano-2-ona, 61 mg (1.25 mmol) de cianuro de sodio, 83.4 mg (1.56 mmol) de cloruro de amonio y 3 mL de hidróxido de amonio al 30%. La mezcla de reacción se deja en agitación en un baño de agua a temperatura ambiente por 14 h. Se adicionan 10 mL de agua destilada a la mezcla de reacción y se realizan 3 extracciones con 10 mL de acetato de etilo cada una, la fase orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro. Finalmente la fase orgánica se concentra al vacío en un rotaevaporador y el producto se purifica por columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 1:1.

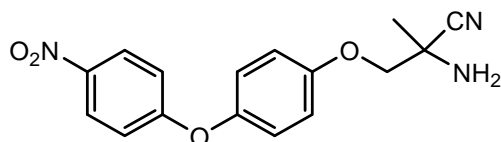


Figura 23. 2-Amino-2-metil-3-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]propanonitrilo.

MM 313.11 g/mol, sólido amarillo, p. f.: 85-87 °C, muy soluble en DMSO, soluble en acetato de etilo, acetona y cloroformo, insoluble en hexano, tricloroetileno y agua. 86 % de rendimiento.

IR ν (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3393, 3325 (NH_2), 2934, 2878 ($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$), 2224 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1503, 1340 (Ar-NO_2), 1255, 1233, 1053 (Ar-O-Ar , Ar-O-R). EM-IE m/z (%): 287 (100) $[\text{M}(\text{CN})]^+$, 244 (50) $[\text{1-metoxi-4(4-nitrofenoxi)benceno}]^+$, 231 (6) $[\text{4-(4-nitrofenoxi)fenol}]^+$, 198 (8) $[\text{1-metoxi-4-fenoxibenceno}]^+$. RMN ^1H (299.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.59 (s, 3H, H-4), 2.16 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 3.96 (dd, 2H, $J=8.7$ Hz, H-2), 7.00 (m, 6H, $J_o=9.3$ Hz, H-6, 7, 10), 8.17 (d, 2H, $J_o=9.3$ Hz, H-11). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.43 (C-4), 50.22 (C-2), 74.77 (C-3), 116.60 (C-6), 116.74 (C-7), 122.23 (C-10), 122.35 (C-1), 126.18 (C-11), 142.66 (C-12), 149.04 (C-8), 155.67 (C-5), 164.11 (C-9). AE: Calc.: C, 61.34; H, 4.83; N, 13.41; O, 20.43. Exp.: C, 63.04; H, 5.18; N, 12.35.

4.15. Síntesis de la *N*-{1-ciano-1-metil-2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]-etil}-2-trifluorometilbenzamida.

En un matraz bola de 10 mL, provisto de agitación magnética, se colocan 100 mg (0.319 mmol) de 2-amino-2-metil-3-(4-(4-nitrofenoxi)fenoxi)propanonitrilo (14b), 78 μL (0.446 mmol) de DIPEA, 2 mg (0.016 mmol) de 4-DMAP y 1 mL de diclorometano seco y frío. En seguida se adicionan lentamente 56.22 μL (0.38 mmol) de cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo. La mezcla de reacción se deja en agitación en un baño de hielo por 30 minutos y 20 horas a temperatura ambiente. Se adicionan 8 mL de diclorometano y se lava con 20 mL de una solución saturada de NaHCO_3 , se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua destilada, HCl 1 M y agua destilada, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra al vacío en un rotaevaporador. El producto se purifica por columna en sílica gel utilizando como eluyente hexano: acetato de etilo 7:3.

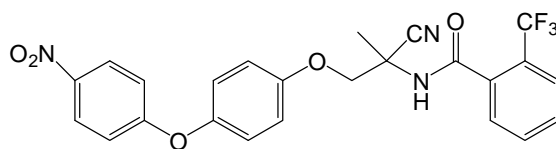


Figura 24. *N*-(1-Ciano-1-metil-2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]-etil)-2-trifluoro-metilbenzamida.

MM 485 g/mol, líquido amarillo, muy soluble en DMSO, muy soluble en DMSO, soluble en acetona, cloroformo y diclorometano, insoluble en agua. 85% de rendimiento.

IR ν (Película, cm^{-1}): 3284 (NH), 2245 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1664 ($\text{C}=\text{O}$), 1589 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1505, 1344 ($\text{Ar}-\text{NO}_2$), 1233, 1056 ($\text{Ar}-\text{O}-\text{Ar}$, $\text{Ar}-\text{O}-\text{R}$), 1176, 688 ($-\text{CF}_3$), 751 (*o*-sustitución). EM-IE m/z (%): 286 (1) $[1-(4-(4\text{-nitrofenoxi)fenoxi)propano-2-amina}]^+$, 198 (28) $[1\text{-metoxi-4-fenoxibenceno}]^+$, 173 (90) $[\text{CF}_3\text{-Ar-CO}]^+$. RMN ^1H (299.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.96 (s, 3H, H-5), 4.39 (dd, 2H, $J=9.0$ Hz, H-3), 6.58 (s, 1H, NH), 7.02 (m, 6H, $J_o=9.3$ Hz, H-14,15,18), 7.60 (m, 3H, $J_o=8.4$ Hz, H-10,9,8), 7.70 (d, 1H, $J_o=8.4$ Hz, H-11), 8.18 (d, 2H, $J=9.3$ Hz, H-19). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 22.33 (C-5), 51.08 (C-2), 70.91 (C-3), 116.77 (C-14,15), 118.17 (C-4), 122.30 (C-18,12), 126.19 (C-19), 126.69 (C-8), 129.03 (C-11,7), 130.84 (C-6,10,9), 142.68 (C-20), 149.30 (C-16), 155.27 (C-13), 164.06 (C-17), 167.57 (C-1). AE: Calc.: C, 59.38; H, 3.74; F, 11.74; N, 8.66; O, 16.48. Exp.: C, 57.87; H, 4.24; N, 8.84.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En este trabajo se realizó la síntesis de cuatro nuevos compuestos que posiblemente tengan actividad ixodicida, dos de ellos se propusieron manteniendo una estructura base (posible grupo farmacóforo) en relación a las estructuras del (S)-piriproxifen y el fenoxicarb que son compuestos que poseen actividad ixodicida conocida.

Dicha estructura base es el 1-etoxi-4-fenoxibenceno (Figura 25a), que mediante modificaciones estructurales adicionales se obtiene el fenoxicarb (al cual se adiciona un grupo etilcarbamato a la cadena alquílica) y el (S)-piriproxifen (al cual se adiciona una 2-hidroxipiridina y un grupo metilo a la cadena alquílica). Cabe mencionar que dichas modificaciones estructurales son totalmente diferentes y no desaparecen la actividad ixodicida, además de que ambos compuestos actúan mediante un mecanismo de acción mimético de la hormona juvenil^[23].

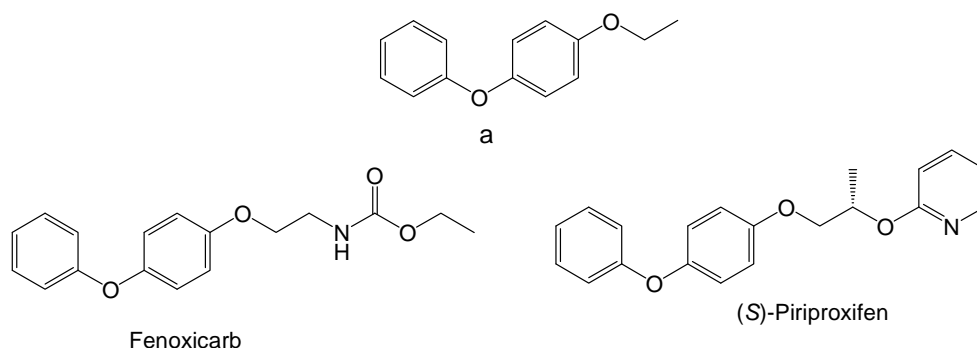
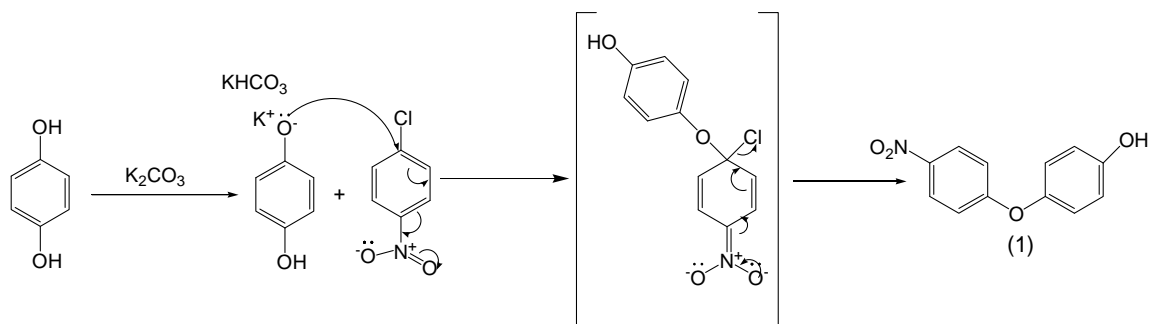


Figura 25. Posible grupo farmacóforo del fenoxicarb y del piriproxifen.

La síntesis de los nuevos productos se realizó comenzando con la síntesis del 4-(4-nitrofenoxi)fenol (compuesto 1, Esquema 1), partiendo de hidroquinona y *p*-nitroclorobenceno como reactivos y cuyo método de síntesis se basa en la sustitución nucleofílica aromática, en donde la hidroquinona se transforma en el fenóxido nucleofílico que reacciona con el clorobenceno activado por un grupo nitro, prosiguiendo con el desplazamiento del átomo de cloro.



Esquema 1. S_NAr, mecanismo de formación del 4-(4-nitrofenoxi)fenol (1).

El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel y caracterizado por las técnicas espectroscópicas de EM, IR, RMN ¹H y ¹³C, las cuales permitieron demostrar su obtención.

Tabla 4. Propiedades físicas y rendimiento del 4-(4-nitrofenoxi)fenol (1).

Compuesto	Masa molar (g/mol)	Apariencia	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
4-(4-Nitrofenoxi)fenol (1)	231	Sólido amarillo	168-170	56

La discusión de los datos espectroscópicos para este compuesto se detalla a continuación.

En el espectro de IR (Figura 26) se identificaron las siguientes bandas, una banda ancha y de intensidad media en 3439 cm⁻¹ debida al grupo –OH fenólico, en 1506 y 1344 cm⁻¹ se observan las bandas de alta intensidad que son características del grupo nitro. Por otra parte las bandas en 1242 y 1112 cm⁻¹ confirman la obtención de este compuesto ya que son características del grupo éter arílico formado. En la Tabla 5 se enlistan estos datos espectroscópicos.

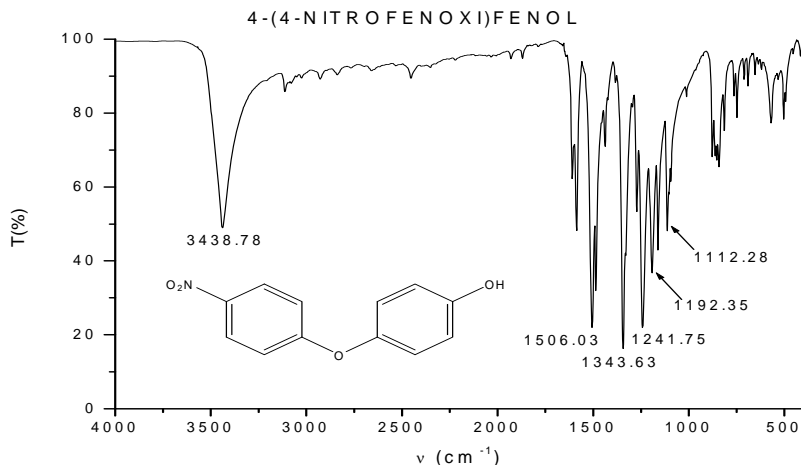


Figura 26. Espectro de IR (pastilla KBr) del 4-(4-nitrofenoxi)fenol (1).

Tabla 5. Datos de IR (cm^{-1}) para el 4-(4-nitrofenoxi)fenol (1).

Grupo funcional	ν (cm^{-1})
Ar-OH	3439, 1192
Ar-NO ₂	1506, 1344
Ar-O-Ar	1242, 1112

De manera complementaria los espectros de RMN ^1H y ^{13}C (Figura 27) confirman la obtención de este producto.

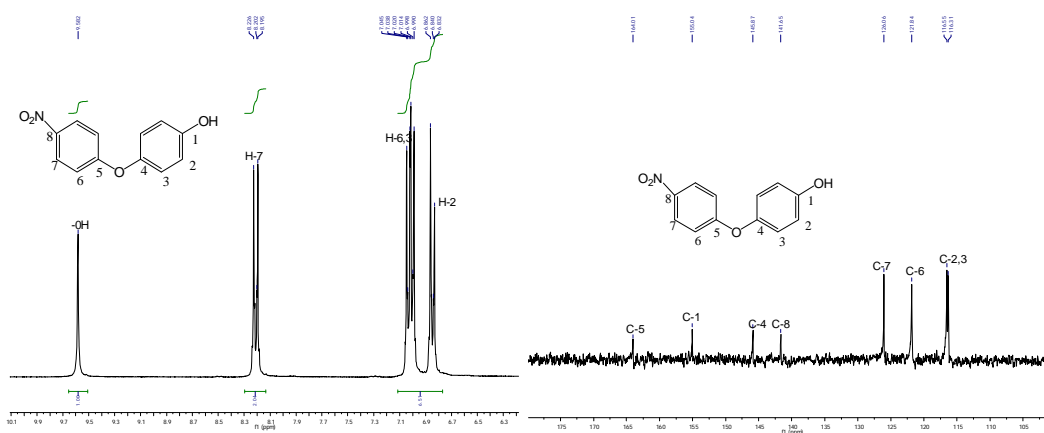


Figura 27. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C (DMSO-d_6) del 4-(4-nitrofenoxi)fenol (1).

En el espectro de RMN ^1H (Figura 27) se pueden apreciar cuatro señales, un singlete debido al hidrógeno fenólico en 9.60 ppm y tres señales debidas a los hidrógenos aromáticos, un doblete en 6.84 ppm, un multiplete en 7.02 ppm y un doblete en 8.21

ppm que presentan integración de dos, cuatro y dos respectivamente. En la Tabla 6 se describen los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento para cada hidrógeno. Adicionalmente, en el espectro de RMN ^{13}C se identifican todos los carbonos con diferente ambiente químico, cuyos desplazamientos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C para el 4-(4-nitrofenoxi)fenol (1).

RMN ^1H , δ (ppm)	RMN ^{13}C , δ (ppm)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
6.84, d, H-2 [$J_o= 9.0$ Hz]	116.31, C-2	141.65, C-8
7.02, m, H-3 [$J_o= 9.0$ Hz], H-6 [$J_o= 9.3$ Hz]	116.55, C-3	145.87, C-4
8.21, d, H-7 [$J_o= 9.3$ Hz]	121.84, C-6	155.04, C-1
9.60, s, -OH	126.06, C-7	164.00, C-5

Finalmente el análisis de EM (Figura 28) corrobora la obtención de este compuesto ya que muestra el ion molecular de 231 m/z el cual corresponde con la masa molar esperada.

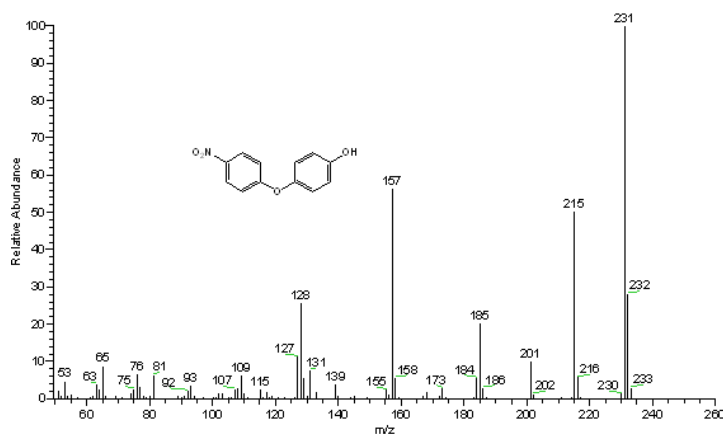
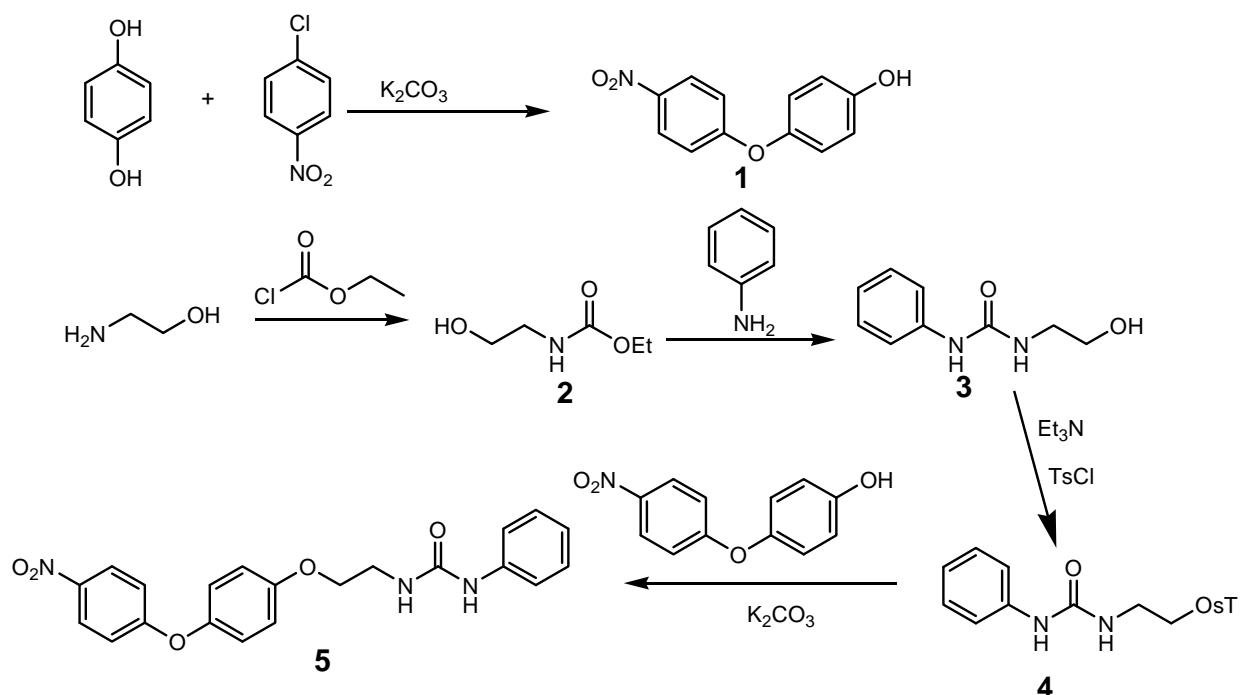


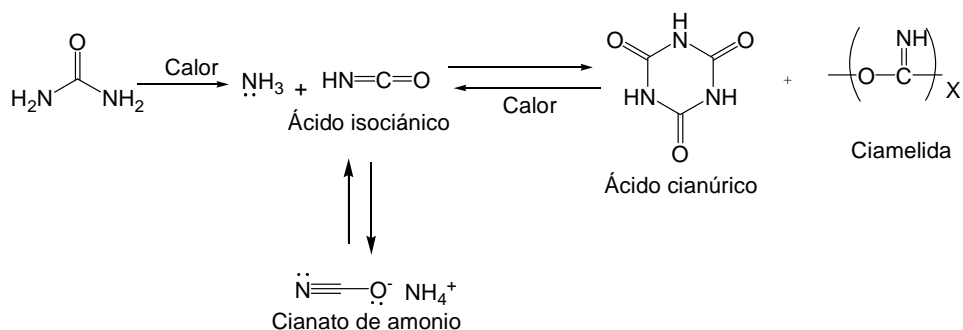
Figura 28. Espectro de masas (IE^+) del 4-(4-nitrofenoxi)fenol (1).

Al inicio de este trabajo experimental se propuso una ruta sintética (esquema 2) para la obtención de uno de los nuevos compuestos de interés, sin embargo, en la síntesis orgánica en muchos de los casos la ruta de síntesis planeada falla en algún paso, ya sea al inicio o al final, y lo que sigue es buscar una ruta sintética alternativa o simplemente abandonar la síntesis.



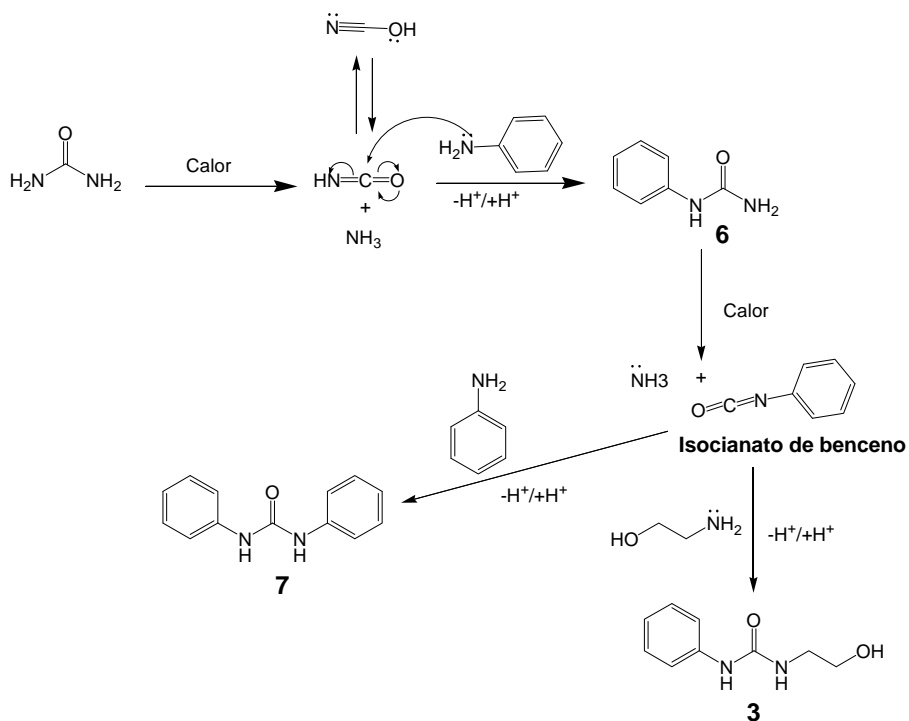
Esquema 2. Ruta de síntesis de la propuesta inicial.

Como se describió anteriormente, en el primer paso de la síntesis no hubo problema, obteniéndose fácilmente el 4-(4-nitrofenoxi)fenol (compuesto 1, Esquema 2), con un rendimiento del 56 %. El siguiente paso fue la síntesis del 2-hidroxietilcarbamato de etilo (compuesto 2, Esquema 2), el cual no se logró obtener después de hacer reaccionar la etanolamina con el etilcloroformiato en tetrahidrofurano seco a 0 °C. Por tal razón, para la síntesis de la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea (compuesto 3, Esquema 2), fue necesario buscar otra ruta sintética^[24]. Esta nueva ruta sintética implica la condensación de urea, anilina y etanolamina, realizada en dos reacciones consecutivas, primeramente se lleva a cabo la formación de la fenilurea la cual se condensa con la etanolamina para dar la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea (3) (Esquema 4). La primera reacción implica la formación de cianato de amonio (Esquema 3), el cual se produce cuando se calienta la urea por encima de su punto de fusión, la cual se descompone en amoníaco y ácido isocianúrico que a su vez se polimeriza en una mezcla de ácido cianúrico y ciamelida. Si se calienta el ácido cianúrico, se despolimeriza a ácido isocianúrico, que da origen al cianato de amonio, el cual es bastante reactivo^[25].



Esquema 3. Formación del cianato de amonio por descomposición de la urea.

El cianato de amonio reacciona en el momento de su formación, con la anilina para formar la fenilurea (6) y esta a su vez se descompone en isocianato de benceno, que reacciona con otra molécula de anilina dando origen a la difenilurea (7) que es el subproducto de la primera reacción. Después de purificar la fenilurea se realizó la segunda reacción, que es semejante a la primera, en la cual se descompone la fenilurea en el isocianato de benceno el cual finalmente reacciona con la etanolamina, para dar el producto final la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea (3), el mecanismo completo se detalla en el Esquema 4.



Esquema 4. Mecanismo de formación de la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea (3).

La 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea (3), fue purificada y caracterizada por IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y EM. Sus propiedades físicas y rendimiento se describen en la Tabla 7.

Tabla 7. Propiedades físicas y rendimiento de los compuestos 3, 6 y 7.

Compuesto	Masa molar (g/mol)	Apariencia	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
Fenilurea (6)	136	Sólido incoloro	146-148	85
1-(2-Hidroxietil)-3-fenilurea (3)	180	Sólido blanco	114-117	68
Difenilurea (7)	212	Sólido blanco	234-235	34

En el espectro de IR de la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea (3) (Figura 29) se puede observar la banda ancha e intensa en 3315 cm^{-1} que corresponde a las vibraciones simétricas y asimétricas de los hidrógenos unidos a los átomos electronegativos de oxígeno y nitrógeno, mientras que en 1639 cm^{-1} se observa la banda característica del grupo carbonilo, tales grupos revelan la obtención de esta molécula.

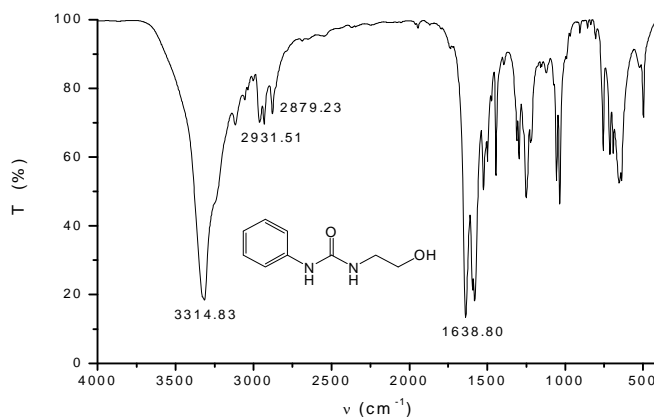


Figura 29. Espectro de IR (pastilla KBr) de la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea (3).

De manera complementaria los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , demuestran la obtención de la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea (3), en la Figura 30 se muestran ambos espectros.

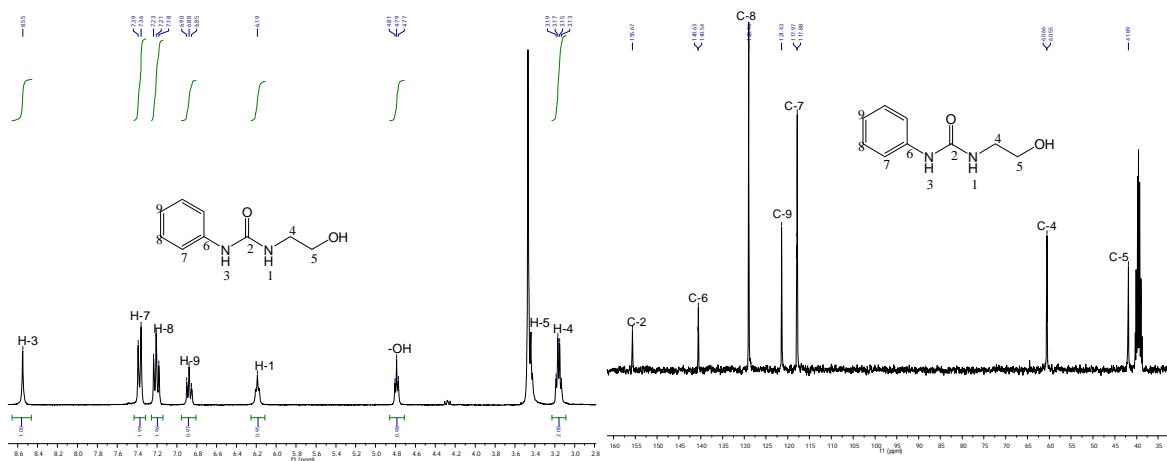


Figura 30. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C (DMSO-d_6) para 1-(2-hidroxiethyl)-3-fenilurea (3).

En el espectro de RMN ^1H se pueden observar las tres señales con integración de uno en 4.80, 6.19 y 8.55 ppm, debidas a los hidrógenos unidos a los heteroátomos, los dos multipletes correspondientes a los dos grupos metileno a campo alto y la parte aromática a campo bajo en 7 ppm que muestra un doblete y dos multipletes, mientras que en el espectro de RMN ^{13}C se observa el carbono carbonílico en 155.66 ppm, además de las dos señales de los carbonos metilénicos y las cuatro señales correspondientes a los carbonos de la parte aromática. En la siguiente tabla se describen los desplazamientos químicos de cada señal y las constantes de acoplamiento de los hidrógenos aromáticos.

Tabla 8. Desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C de 1-(2-hidroxiethyl)-3-fenilurea (3).

RMN ^1H , δ (ppm)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
3.16, c, H-4	41.90, C-5
3.43, m, H-5	60.50, C-4
4.79, t, -OH	117.90, C-7
6.19, t, -N 1 H-	121.43, C-9
6.87, m, H-9 [$J_o=8.1$ Hz]	128.96, C-8
7.20, m, H-8 [$J_o=8.1$ Hz]	140.60, C-6
7.37, d, H-7 [$J_o=8.1$ Hz]	155.67, C=O
8.55, s, -N 3 H-	

Finalmente, en la Figura 31 se muestra el espectro de masas en el cual se puede verificar la obtención de este compuesto, ya que se muestra el ion molecular en 180 m/z que corresponde con la masa molar esperada para este compuesto.

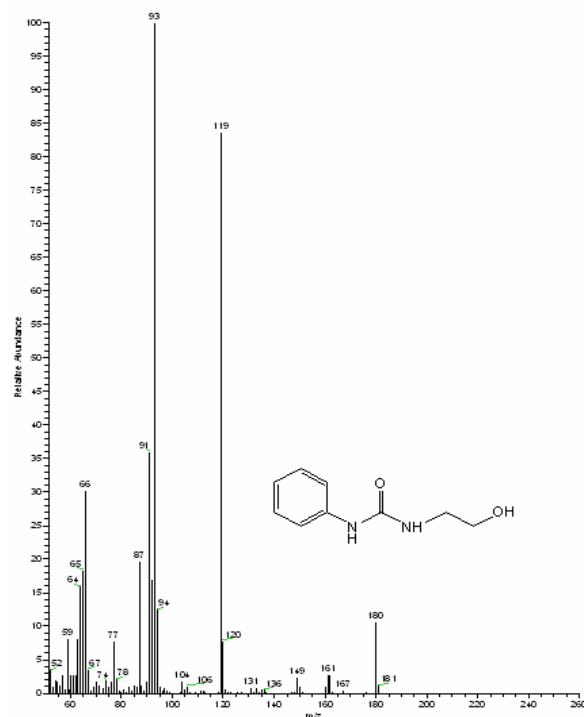
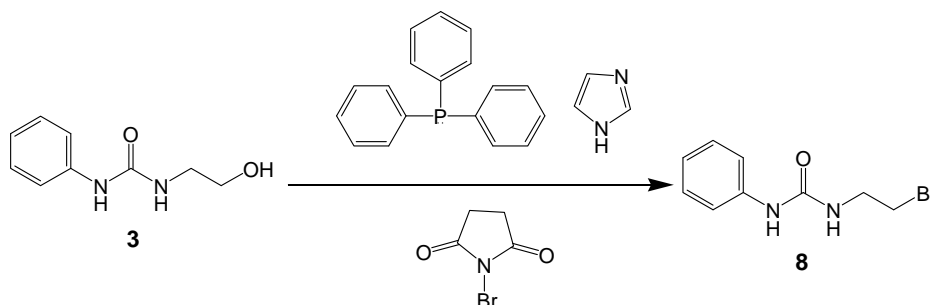


Figura 31. Espectro de masas (IE^+) de la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea (3).

Continuando con la ruta sintética propuesta (Esquema 2), se realizó la tosilación de la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea (3), obteniendo como único producto el 1-(2-cloroetil)-3-fenilurea. Sin embargo, se obtuvo un rendimiento demasiado bajo (del 15 %) además de que el objetivo era la obtención del compuesto tosilado por ser un mejor grupo saliente en la S_N2 , lo que nos obligó a buscar otra alternativa de síntesis, buscando principalmente incrementar el rendimiento. De esta manera se decidió realizar la síntesis de la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea según el método reportado en la literatura^[26]. La síntesis de la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8) está mediada por la química de los radicales libres, generados a partir del NBS (*N*-bromosuccinimida), en esta reacción también participan la trifenilfosfina la cual captura el átomo de oxígeno (-OH) de la 1-(2-hidroxietil)-3-fenilurea (3), de manera que se rompe el enlace covalente C-OH, generándose el nuevo enlace (C-Br) (Esquema 5).



Esquema 5. Formación de la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8).

La 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8), fue purificada y se obtuvo con un rendimiento del 46 %, logrando así aumentar el rendimiento aunque siguió siendo relativamente bajo. Sus propiedades físicas y rendimiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9. Propiedades físicas y rendimiento del compuesto (8).

Compuesto	Masa molar (g/mol)	Apariencia	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
1-(2-Bromoetil)-3-fenilurea (8)	242	Sólido café claro	100-102	46

En el espectro de IR de la Figura 32, podemos observar la banda intensa del grupo carbonilo con un desplazamiento de 1638 cm^{-1} , la banda característica del grupo metilo cuando tiene como vecino a un átomo de halógeno en 1443 cm^{-1} y la banda de vibración del enlace C-Br en 668 cm^{-1} , además de la banda ancha de intensidad media debida a los grupos amino en 3313 cm^{-1} , tales bandas demuestran la obtención de este compuesto.

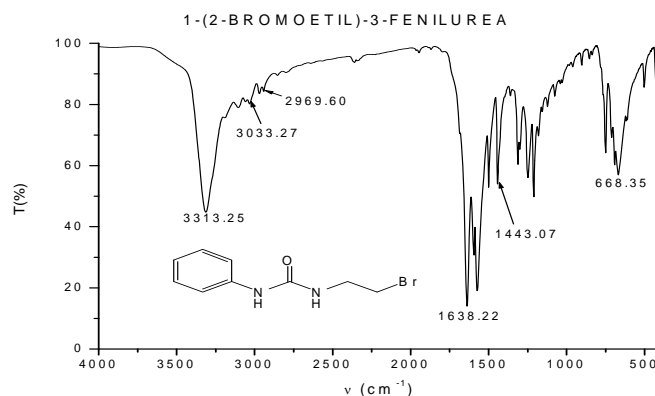


Figura 32. Espectro de IR (pastilla KBr) para la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8).

Adicionalmente los espectros de RMN ^1H y ^{13}C (Figura 33), confirman la obtención de este compuesto.

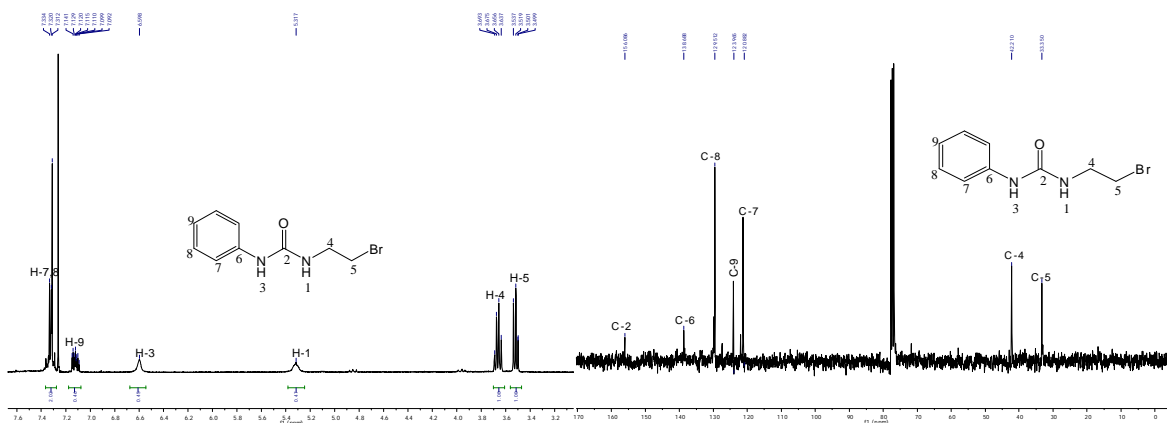


Figura 33. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C (CDCl_3) de la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8).

En la figura anterior se observan todas las señales esperadas de acuerdo a las mostradas en los espectros de la materia prima (Figura 30), no obstante tal como se esperaba la señal del triplete del grupo $-\text{OH}$ en el espectro de RMN ^1H ha desaparecido (comparar espectros de RMN ^1H de las Figuras 30 y 33). Por otra parte el desplazamiento tan marcado que sufrieron las señales de los carbonos 5 y 4 (RMN ^{13}C , comparar Tablas 8 y 10) demuestran la obtención del compuesto, dado que estos átomos inicialmente tienen como vecino a un átomo de oxígeno que es más electronegativo que el átomo de bromo, por lo que ambas señales se desplazan hacia

campo alto en el compuesto bromado por el efecto de mayor protección que proporciona el átomo de bromo. En la siguiente tabla se detallan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento para esta molécula.

Tabla 10. Desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C de la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8).

RMN ^1H , δ (ppm)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
3.51, t, H-5	33.35, C-5
3.66, c, H-4	42.21, C-4
5.31, s, -N ^1H -	120.88, C-7
6.60, s, -N ^3H -	123.96, C-9
7.11, m, H-9 [$J_m=2.2$ Hz, $J_o=6.3$ Hz]	129.51, C-8
7.32, m, H-7, 8 [$J_o=6.3$ Hz]	138.69, C-6
	156.08, C=O

En el espectro de masas (Figura 34) se puede corroborar la obtención de este compuesto, en el cual se observa el ion molecular de 242 m/z que corresponde con la masa molar esperada.

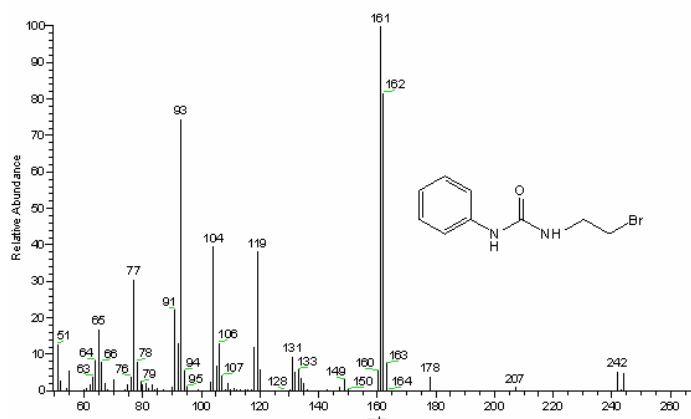
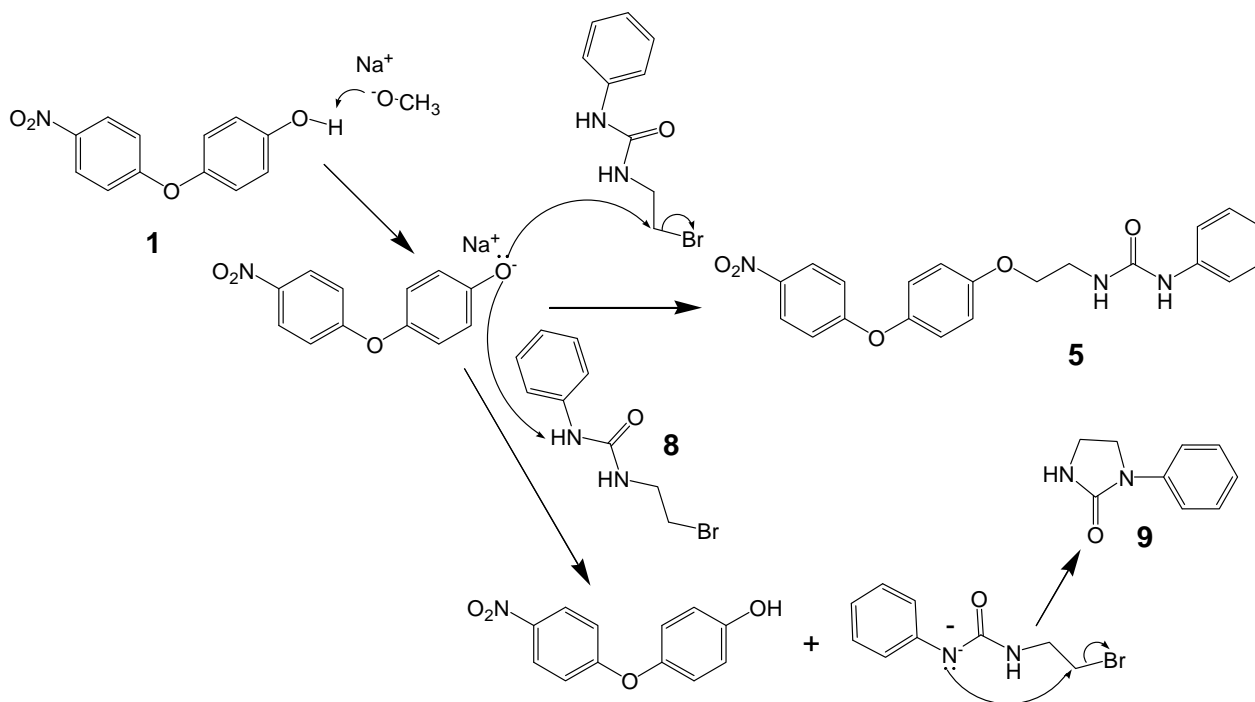


Figura 34. Espectro de masas (IE^+) de la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8).

Una vez conseguida la obtención de la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8) (un haluro de alquilo primario, con buen grupo saliente), se prosiguió con la síntesis del nuevo compuesto, de acuerdo a la ruta sintética propuesta (Esquema 2), dicha reacción consiste en la condensación de la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8) con el 4-(4-nitrofenoxi)fenol (1) generando la 1-(2-(4-(4-nitrofenoxi)fenoxi)etil)-3-fenilurea (compuesto 5, Esquema 6). La preparación de este producto es por medio de la síntesis

de éteres de Williamson, en la cual el ion 4-(4-nitrofenoxi)fenóxido reacciona con el bromuro de alquilo primario en una reacción S_N2 , desplazando al átomo de bromo, este mecanismo se muestra en el Esquema 6.



Esquema 6. Mecanismo de formación del producto final 5.

Tal como se muestra en el Esquema 6, la reacción se desvía a la obtención del subproducto (9), el cual consume la mayor parte de la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8), lo cual disminuye en gran medida el rendimiento del compuesto de interés. Este subproducto se favorece debido a que la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8) posee un hidrógeno ácido, que se desprotona por acción de la base fenólica, para dar origen al ion amiduro, que mediante una reacción S_N2 intramolecular da origen al subproducto. De acuerdo a lo anterior se requerirá buscar otra alternativa de síntesis del producto interés (5), esto sólo en caso de que dicho producto resultara con actividad biológica. Tanto el producto (5) como el subproducto fueron purificados y caracterizados, en la siguiente tabla se muestran las propiedades físicas y rendimientos para estos compuestos.

Tabla 11. Propiedades físicas y rendimientos de los compuestos (5) y (9).

Compuesto	Masa molar (g/mol)	Apariencia	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
1-{2-[4-(4-Nitrofenoxi)fenoxi]etil}-3-fenilurea (5)	393	Sólido amarillo canario	133-135	12
1-Fenilimidazolidin-2-ona (9)	162	Sólido blanco	148-150	37

En el espectro de infrarrojo del compuesto (5) (Figura 35), se lograron identificar las bandas de los principales grupos funcionales, las cuales se describen en la Tabla 12.

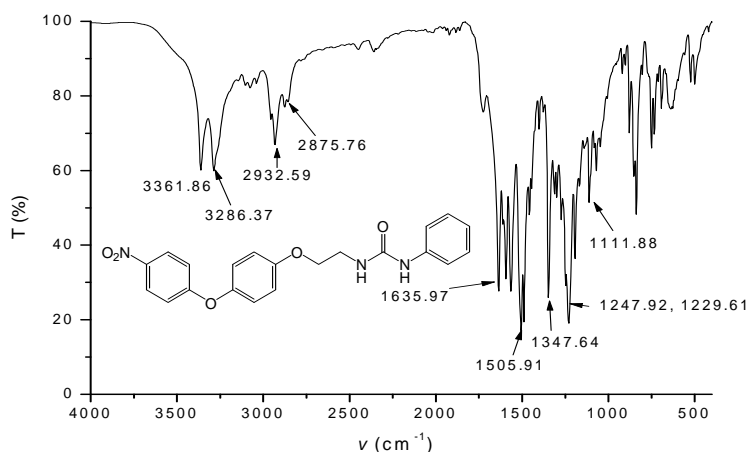


Figura 35. Espectro de IR (pastilla KBr) de la 1-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-3-fenilurea (5).

En el espectro de IR de la figura anterior se observa la banda característica del grupo carbonilo en 1636 cm^{-1} ; en 1506 y 1348 cm^{-1} aparecen las bandas de alta intensidad correspondientes al grupo nitro, mientras que las bandas del grupo éter arílico y del nuevo grupo éter formado se presentan en 1248 y 1112 cm^{-1} , finalmente entre 3200 y 3400 cm^{-1} se observan dos bandas de intensidad media que corresponden a los grupos amino. En la siguiente tabla se enlistan estos desplazamientos.

Tabla 12. Datos de IR de la 1-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-3-fenilurea (5).

Grupo funcional	ν (cm ⁻¹)
-NH-	3362, 3286
-CH ₂ -	2933, 2876
C=O	1636
Ar-NO ₂	1506, 1348
Ar-O-Ar, Ar-O-R	1248, 1230, 1112

Mientras que en los espectros de RMN ¹H y ¹³C de la Figura 36 se pueden apreciar todas las señales esperadas de acuerdo con las mostradas en las materias primas (comparar Figuras 27 y 33 con la Figura 36).

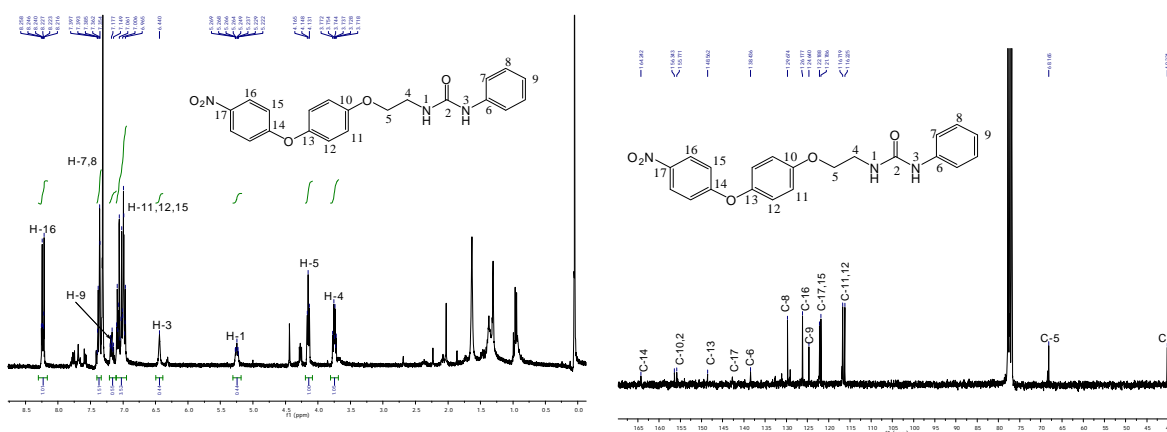


Figura 36. Espectros de RMN ¹H y ¹³C (CDCl₃) de la 1-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-3-fenilurea (5).

En la Tabla 13 se puede observar que la mayoría de las señales mostradas en los espectros de la Figura 36, presentan desplazamientos químicos similares a los observados en las materias primas (comparar datos de las Tablas 6 y 10 con los datos de la Tabla 13), no así las señales correspondientes al triplete de los hidrógenos H-5 y la del carbono C-5 las cuales mostraron una variación significativa en el desplazamiento químico entre materia prima y producto, dado que la materia prima la 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8) muestra desplazamientos de 3.51 y 33.35 ppm para H-5 y C-5 respectivamente (Tabla 10 y Figura 33), en tanto que el producto presenta desplazamientos de 4.14 y 68.16 ppm (Tabla 13 y Figura 36), tal variación confirma la formación del nuevo enlace etéreo ya que los H-5 y C-5 al estar vecinos al átomo de bromo en la materia prima, están más protegidos que cuando tienen como vecino a un átomo de oxígeno por lo que sufren un desplazamiento hacia campo bajo. Por otra

parte, las integraciones de las señales en el espectro de RMN ^1H dan una correlación adecuada con el número de hidrógenos que posee la molécula, mientras que en el espectro de RMN ^{13}C se observa la señal del carbono carbonilo en 156.34 ppm, las señales de los carbonos metilénicos en 40.22 y 68.16 ppm, además de las señales de la parte del 4-(4-nitrofenoxi)fenol y las del anillo bencénico adicional antes estudiadas con las materias primas.

Tabla 13. Desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto (5).

1-{2-[4-(4-Nitrofenoxi)fenoxi]etil}-3-fenilurea (5).		
RMN ^1H, δ (ppm)	RMN ^{13}C, δ (ppm)	RMN ^{13}C, δ (ppm)
3.74, c, H-4	40.22, C-4	129.67, C-8
4.14, t, H-5	68.16, C-5	138.43, C-6
5.24, t, -N ^1H -	116.22, C-11	142.57, C-17
6.44, s, -N ^3H -	116.71, C-12	148.56, C-13
7.01, m, H-11,12 [$J_o=9.3$ Hz], H-15 [$J_o=9.0$ Hz]	121.78, C-15	155.77, C-10
7.15, m, H-9	122.18, C-7	156.34, C=O
7.37, m, H-7,8 [$J_o=9.3$ Hz]	124.64, C-9	164.24, C-14
8.24, d, H-16 [$J_o=9.0$ Hz]	126.17, C-16	

En el espectro de masas (Figura 37) no se observa el ion molecular de 393 m/z correspondiente a la masa molar del compuesto, sin embargo el patrón de fragmentación de la molécula confirma su obtención. Por ejemplo, se observa el fragmento del éter arílico con 231 m/z y su fragmento complementario con 163 m/z, también se observa el fragmento de anilina con 93 m/z y el fragmento complementario con 301 m/z (Figura 37).

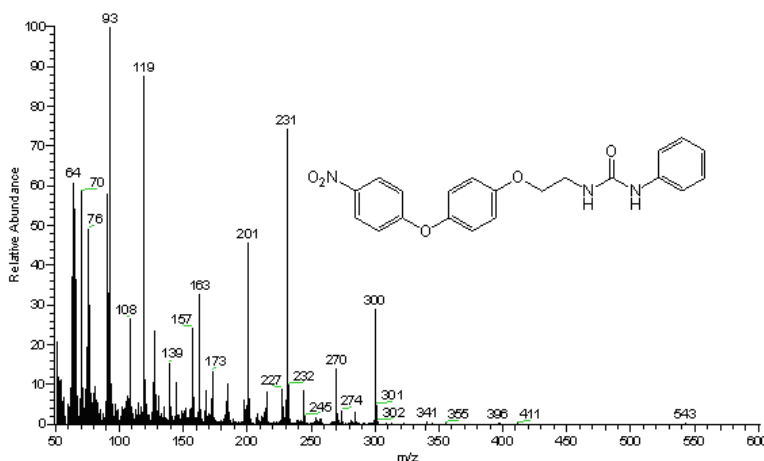


Figura 37. Espectro de masas (IE^+) de la 1-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-3-fenilurea (5).

El subproducto (9) también fue caracterizado para poder corroborar su obtención y en la Figura 38 se muestra el espectro de IR para esta molécula.

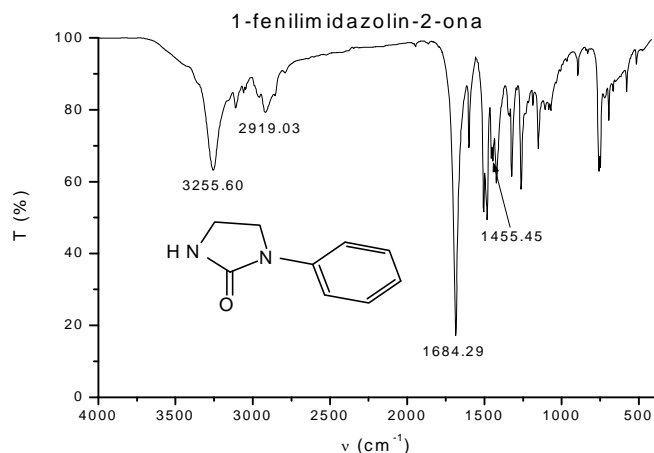


Figura 38. Espectro de IR (pastilla KBr) de la 1-fenilimidazolidin-2-ona (9).

En el espectro de infrarrojo de la figura anterior se identificaron los siguientes grupos, una banda de alta intensidad en 1684 cm^{-1} debida al grupo carbonilo y una banda de intensidad media en 3256 cm^{-1} correspondiente al grupo amino, dichos grupos funcionales son los más relevantes de la molécula.

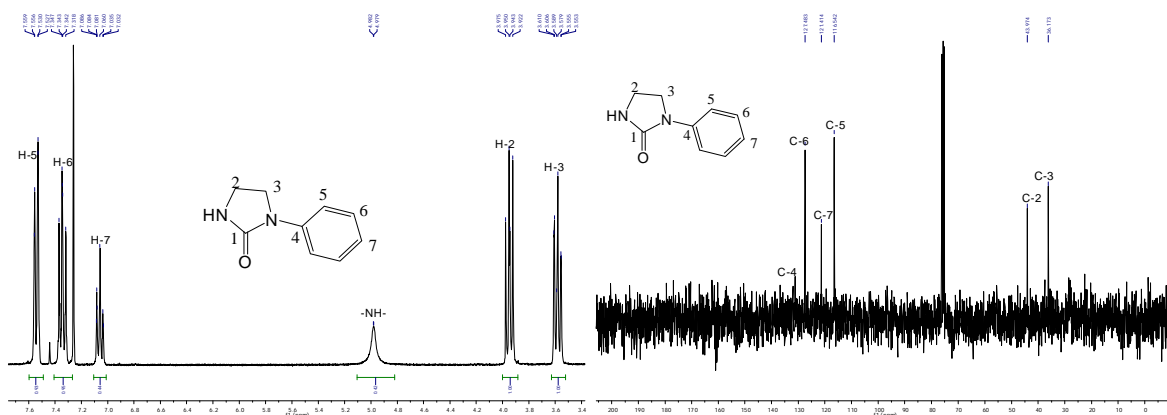


Figura 39. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C (CDCl_3) de 1-fenilimidazolidin-2-ona (9).

En la Tabla 14 se detallan los desplazamientos químicos mostrados en los espectros de la Figura 39, dichos espectros se pueden comparar con los mostrados en la Figura 33 que corresponden a los espectros de RMN ^1H y ^{13}C del 1-(2-bromoetil)-3-fenilurea (8), que es el reactivo utilizado en la formación de este subproducto. Al comparar los espectros de RMN ^1H podemos observar que la señal correspondiente al hidrógeno ácido H-3 unido al nitrógeno en el espectro de RMN ^1H del reactivo (Figura 33) ha desaparecido en el espectro de RMN ^1H de la Figura 39, adicional a esto las señales correspondientes a los hidrógenos metilénicos que inicialmente tenían como vecino a un átomo de bromo, sufrieron un ligero desplazamiento hacia campo bajo en el espectro del subproducto (9), lo cual se debe a que estos hidrógenos tienen ahora como vecino a un átomo de nitrógeno que es un poco más electronegativo que el átomo de bromo. Este mismo efecto se observa con el átomo de carbono C-3 del subproducto (9) si se comparan los desplazamientos químicos de RMN ^{13}C de la materia prima y del producto (comparar datos de las Tablas 10 y 14). Por otra parte la señal del carbono carbonílico en el espectro de RMN ^{13}C de la Figura 39, no se observa ya que al obtener poca muestra y enviar esta hacer el estudio, el equipo requiere de mucho más tiempo para dar mejor resolución a las señales y disminuir el ruido que también se puede observar en este espectro, no obstante el espectro de IR demuestra la presencia del grupo carbonilo.

Tabla 14. Desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto (9).

1-Fenilimidazolidin-2-ona (9).	
RMN ^1H, δ (ppm)	RMN ^{13}C, δ (ppm)
3.58, t, H-3	36.17, C-3
3.94, c, H-2	43.97, C-2
4.98, s, -NH-	116.54, C-5
7.06, m, H-7 [$J_o=8.5$ Hz]	121.41, C-7
7.33, m, H-6 [$J_o=8.5$ Hz]	127.48, C-6
7.54, d, H-5 [$J_o=8.5$ Hz]	130.10, C-4
No se observa (C=O)	

Finalmente el espectro de masas para este compuesto (Figura 40) se puede observar el ion molecular de 162 m/z correspondiente a la masa molar esperada.

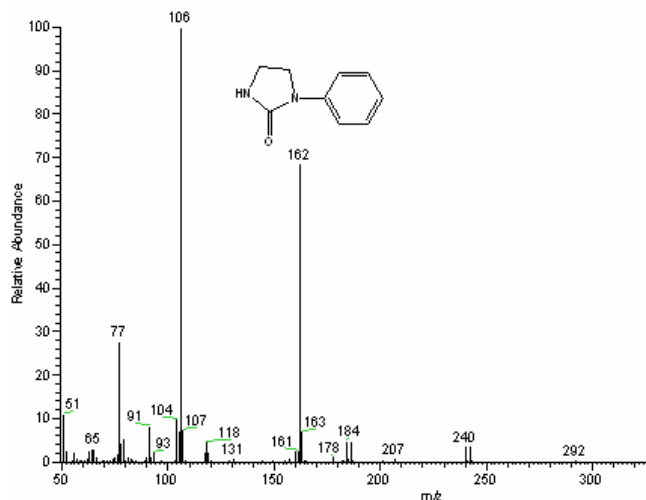
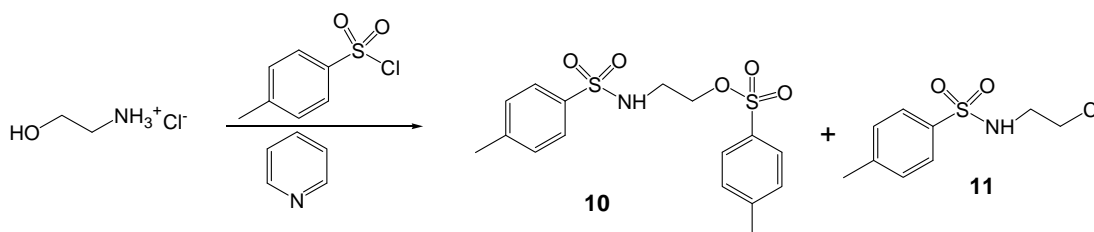


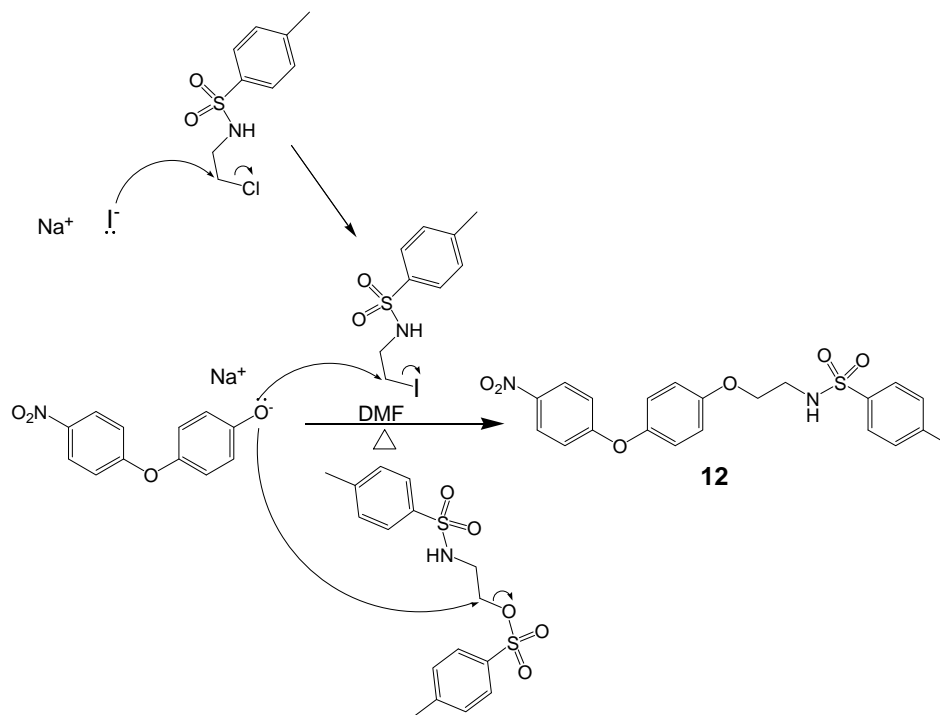
Figura 40. Espectro de masas (IE^+) de la 1-fenilimidazolidin-2-ona (9).

Otro de los nuevos compuestos es el 4-metil-*N*-(2-(4-(4-nitrofenoxi)-fenoxi)etil)bencenosulfonamida (compuesto 12, Esquema 8), cuya síntesis no estaba planeada. Sin embargo, al inicio de este escrito se mencionaron dos principios activos que poseen en su estructura el 1-etoxi-4-fenoxibenceno y ambos poseen actividad ixodocida. Este nuevo compuesto también posee este grupo por lo que también es candidato para probar si posee o no actividad biológica. Este compuesto fue obtenido, utilizando como reactivos dos compuestos sintetizados previamente (Esquema 7), la *N*-(2-cloroetil)-4-metilbencenosulfonamida (11) y la 2-(4-metilfenilsulfonamido)-etil-4-metilbencenosulfonato (10), los cuales son productos de la tosilación del clorhidrato de etanolamina (la cual fue obtenida como subproducto al realizar la reacción para la obtención del compuesto 2, ver Esquema 2). Ambos compuestos se condensan con el 4-(4-nitrofenoxi)fenol (1) mediante una S_N2 , dando origen al nuevo compuesto (Esquema 8).



Esquema 7. Productos de la tosilación del clorhidrato de etanolamina.

Cabe mencionar que en la reacción en la que se utiliza como reactivo el compuesto (11) se requirió utilizar el NaI como catalizador, dado que un átomo de cloro es menos reactivo que el grupo tosilo como grupo saliente en la S_N2, el mecanismo de reacción para la obtención de este nuevo compuesto se detalla en el siguiente esquema.



Esquema 8. Mecanismo de formación de la *N*-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-4-metilbencenosulfonamida (12).

La *N*-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-4-metilbencenosulfonamida (12) se purificó y se caracterizó por IR, EM, RMN ¹H y ¹³C, confirmando así su obtención. En la siguiente tabla se describen las propiedades físicas de este producto y los rendimientos obtenidos con cada reactivo.

Tabla 15. Propiedades físicas y rendimientos de la *N*-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-4-metilbencenosulfonamida (12).

Compuesto	Masa molar (g/mol)	Apariencia	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	
				Reactivo 10	Reactivo 11
(12)	428	Sólido amarillo	116-118	65	59

Con el reactivo (11) se obtuvo un menor rendimiento lo cual es coherente ya que el grupo tosilo es un mejor grupo saliente en la S_N2 que un átomo de iodo, además de que cuando se utiliza el reactivo (11), se llevan a cabo dos reacciones consecutivas lo cual de alguna manera disminuye el rendimiento.

A continuación se muestra el espectro de IR para este producto.

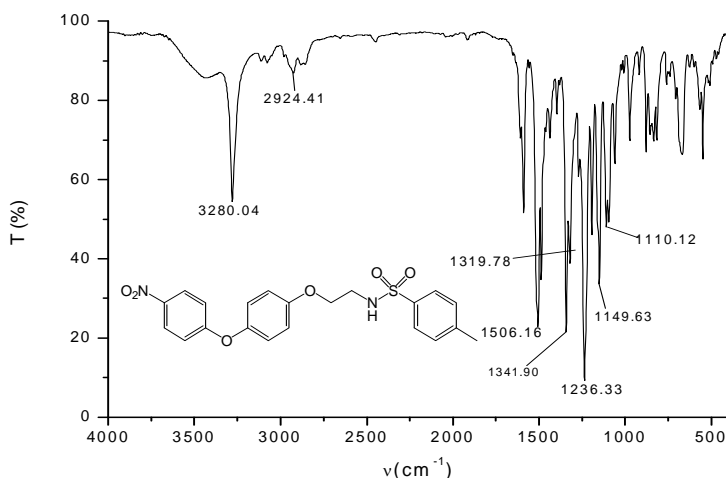


Figura 41. Espectro de IR (pastilla KBr) de la *N*-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-4-metilbencenosulfonamida (12).

En el espectro de IR del compuesto (12) (Figura 41), se lograron identificar las bandas correspondientes a los grupos sulfonilo, éter, nitro y sulfamido que son los grupos funcionales más relevantes que posee esta molécula, cuyos desplazamientos se detallan en la Tabla 16.

Tabla 16. Datos de IR de la *N*-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-4-metilbencenosulfonamida (12).

Grupo funcional	ν (cm^{-1})
-NH-	3280
-CH ₃ , -CH ₂ -	2924, 2883
Ar-NO ₂	1506, 1342
-SO ₂ -	1320, 1150
Ar-O-Ar, Ar-O-R	1236, 1110

A continuación se muestran los espectros de RMN ^1H y ^{13}C para este compuesto.

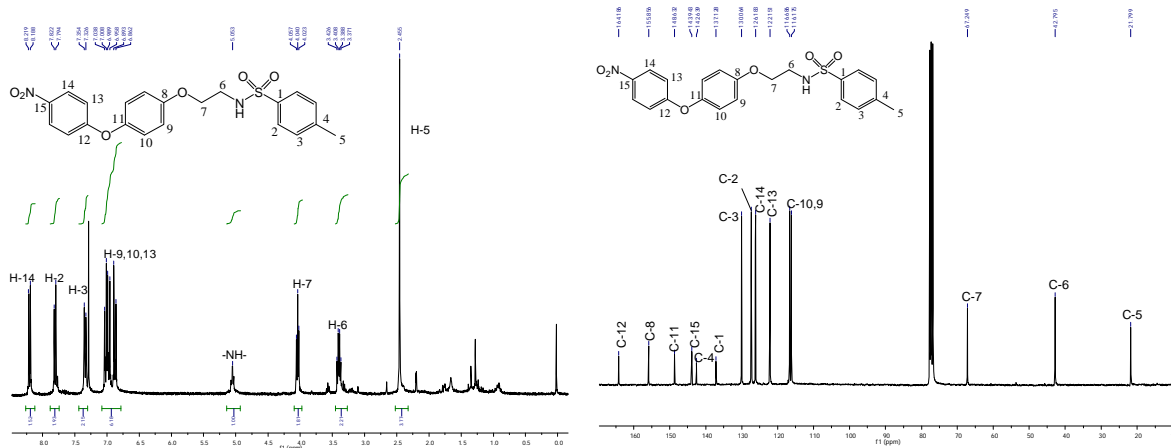


Figura 42. Espectro de RMN ^1H y ^{13}C (CDCl_3) de la *N*-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-4-metilbencenosulfonamida (12).

En la Tabla 17 se detallan los desplazamientos químicos mostrados en los espectros de la Figura 42. Ambos espectros muestran las señales esperadas, de acuerdo a los espectros de los reactivos obtenidos previamente. En el espectro de RMN ^1H se observa la señal del grupo metilo en 2.45 ppm, también se pueden apreciar las señales de los dos grupos metileno con desplazamientos de 3.4 y 4.0 ppm, alrededor de 5.0 ppm se observa el singulete debido al grupo sulfamino. Mientras que en la parte aromática se observan las tres señales correspondientes a la parte del éter arílico (comparar con la Figura 27) y dos dobletes en 7.33 y 7.81 ppm debidos al grupo aromático sulfonilo, además las integraciones obtenidas para cada señal correlacionan adecuadamente con el número de hidrógenos totales que tiene la molécula. Por otra parte, el espectro de RMN ^{13}C revela las 15 señales debidas a los carbonos con diferente ambiente químico que posee esta molécula.

Tabla 17. Desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto (12).

<i>N</i>-{2-[4-(4-Nitrofenoxi)fenoxi]etil}-4-metilbencenosulfonamida (12).		
RMN ^1H, δ (ppm)	RMN ^{13}C, δ (ppm)	RMN ^{13}C, δ (ppm)
2.45, s, H-5	21.51, C-5	137.12, C-1
3.40, c, H-6	42.50, C-6	142.63, C-4
4.04, t, H-7	67.24, C-7	143.94, C-15
5.05, t, -NH-	116.17, C-9	148.63, C-11
6.88, d, H-13 [$J_o=9.3$ Hz]	116.68, C-10	155.85, C-8
7.00, m, H-10 [$J_o=9.3$ Hz], H-9 [$J_o=9.0$ Hz]	122.15, C-13	164.18, C-12
7.33, d, H-3 [$J_o=8.4$ Hz]	126.18, C-14	
7.81, d, H-2 [$J_o=8.4$ Hz]	127.53, C-2	
8.20, d, H-14 [$J_o=9.3$ Hz]	130.06, C-3	

De manera complementaria en el espectro de masas para este compuesto (Figura 43), muestra el ion molecular de 428 m/z que corresponde con la masa molar calculada, también se identificaron los fragmentos correspondientes al éter arílico y al grupo tosilo en 231 y 155 m/z respectivamente.

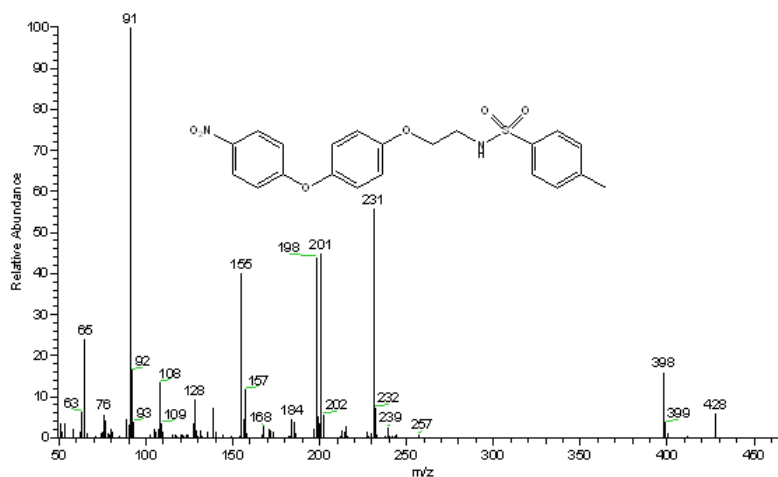


Figura 43. Espectro de masas (IE^+) de la *N*-{2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]etil}-4-metilbencenosulfonamida (12).

Para la síntesis de los dos últimos compuestos con posible actividad ixodica, se requirió primero sintetizar un análogo de los compuestos reportados en la literatura^[22], el cual forma parte de una nueva clase de compuestos recientemente investigados (Figura 44) que poseen actividad antihelmíntica y que mantienen una estructura base, el grupo *N*-acilaminoacetonitrilo, tal grupo químico ha sido asociado con diversas propiedades biológicas como; insecticidas, fungicidas y antibacteriales, en esta

investigación también se llevaron a cabo, los ensayos biológicos correspondientes encontrando, que al variar sustituyentes, número y posición, en ambos anillos aromáticos R^1 y R^2 (Figura 44), aumentaban o disminuían la actividad antihelmíntica, concluyendo que grupos pequeños electroattractores (-F, -CN, -CF₃) en las posiciones 2, 4 y 5, incrementaban moderadamente la actividad, este tipo de compuestos actúan sobre una proteína blanco del receptor nicotínico, la ACR-23, presente únicamente en nematodos y no presente en mamíferos. Debido a que los nematodos son organismos genéticamente relacionados con las garrapatas, además de que ambos organismos cuentan con un sistema nervioso parecido, se piensa que posiblemente la garrapata tenga esta proteína, de manera que se decidió hacer la síntesis de uno de los derivados de esta nueva clase de compuestos, el compuesto (13) y de un derivado que contiene tanto nuestra estructura base como el grupo *N*-acilaminoacetonitrilo, el compuesto (14) (Figura 44).

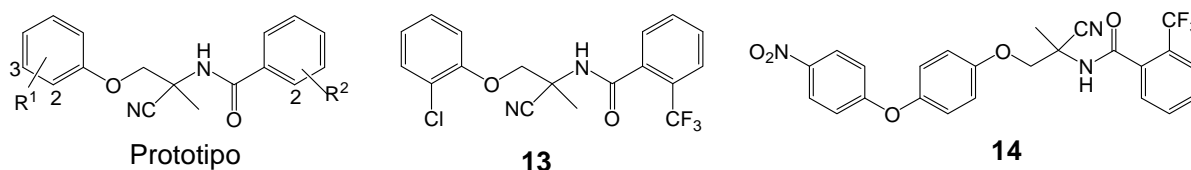
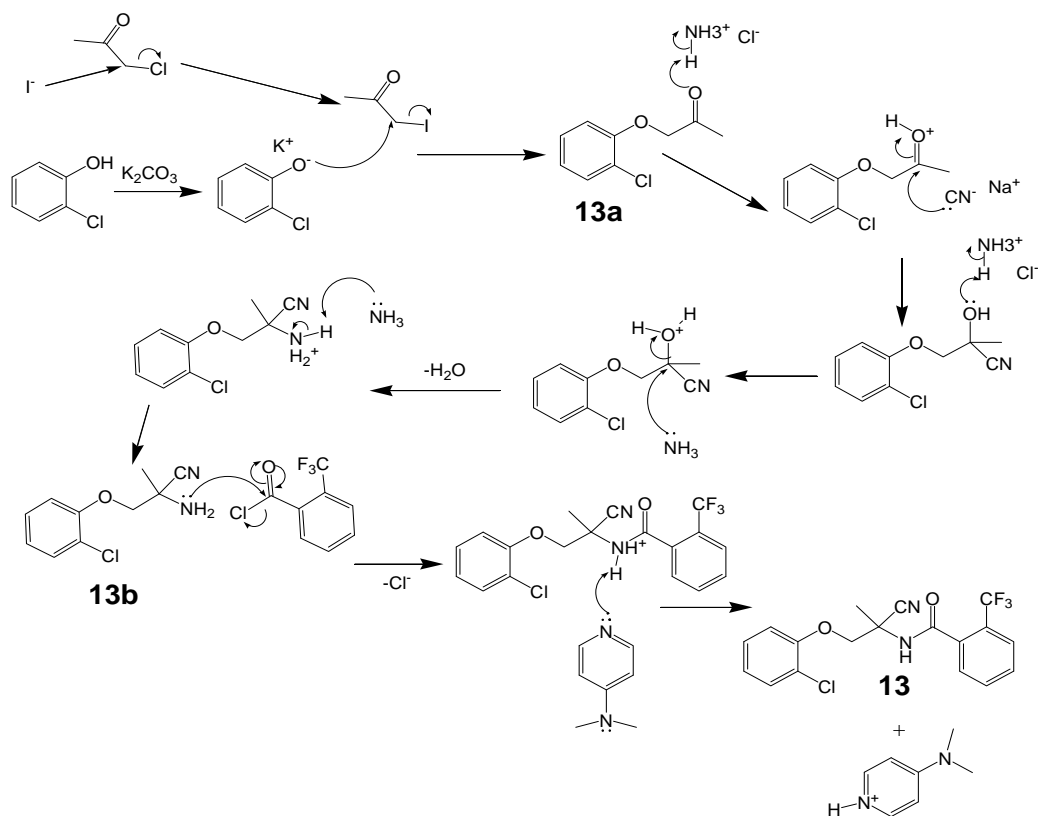


Figura 44. Nueva clase de compuestos con posible actividad ixodicida.

El compuesto (13) de la Figura 44 fue preparado por la alquilación del *o*-clorofenol con cloroacetona mediante una reacción S_N2 (síntesis de Williamson), seguida por una reacción de Strecker sobre la acetona resultante, originando la amina correspondiente la que finalmente se acila con el cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo mediante una sustitución nucleofílica en el grupo acilo eliminando al átomo de cloro. Este mecanismo se detalla en el Esquema 9.



Esquema 9. Mecanismo de formación de la 1-(2-clorofenoxi)propan-2-ona (13a), del 2-amino-3-(2-clorofenoxi)-2-metilpropanonitrilo (13b) y de la *N*-[1-ciano-1-metil-2-(2-clorofenoxi)-etil]-2-trifluorometil-benzamida (13).

Tabla 18. Propiedades físicas y rendimiento de los intermediarios y del producto final del Esquema 9.

Compuesto	Masa molar (g/mol)	Apariencia	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
13a	184	Líquido amarillo	NA	93
13b	210	Líquido amarillo viscoso	NA	90
13	382	Sólido amarillo claro	122-124	89

NA: No aplica.

Tanto los intermediarios sintetizados como el producto final fueron purificados y caracterizados por IR, EM, RMN ^1H y ^{13}C .

En la Tabla 19 se describen los grupos funcionales identificados en los espectros de la Figura 45.

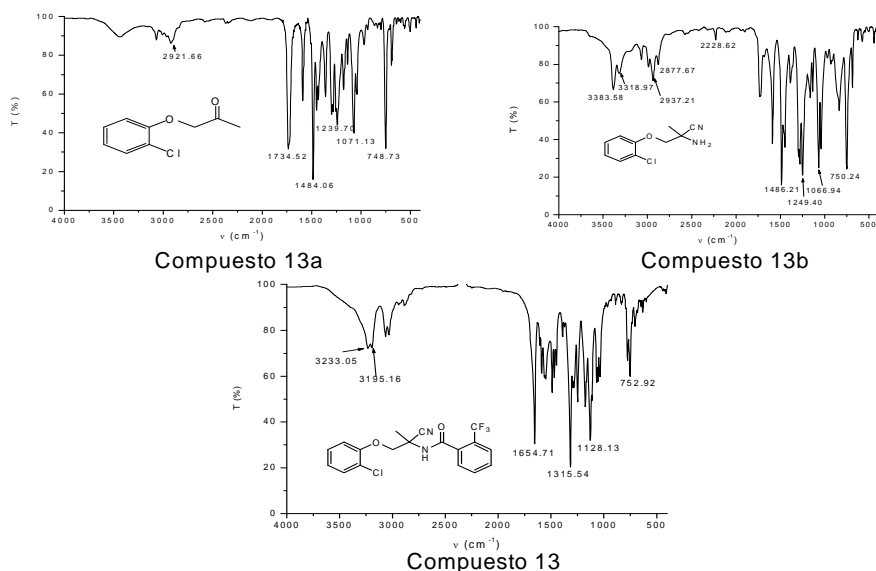


Figura 45. Espectros de IR (película, película, pastilla KBr) de los intermediarios (13a), (13b) y del producto (13).

En el espectro del producto (13) se puede apreciar la banda de alta intensidad del grupo carbonilo en 1655 cm^{-1} , las bandas de alta intensidad asociadas al grupo éter en 1315 y 1128 cm^{-1} , además de la banda de baja intensidad en 3233 cm^{-1} debida al grupo amido, no obstante cabe mencionar que la banda del grupo ciano no se observa, sin embargo esta señal si se observa en el espectro de RMN ^{13}C , tal como se vera más adelante.

Tabla 19. Datos de IR, ν (cm^{-1}), para los intermediarios (13a), (13b) y el producto final (13).

Grupo funcional	Compuesto (13a)	Compuesto (13b)	Compuesto (13)
-NH- o -NH ₂	NP	3384, 3319	3233, 3195
-CH ₃ , -CH ₂ -	2922	2937, 2878	2942, 2889
-C≡N	NP	2229	No se observa
C=O	1735	NP	1655
Ar-O-R	1240,1071	1249, 1067	1316, 1128
-CF ₃	NP	NP	1176, 706
Sustitución orto	749	750	753, 778

NP: No presenta.

De manera complementaria los espectros de RMN ^1H y ^{13}C que se muestran a continuación verifican la obtención del producto final (13).

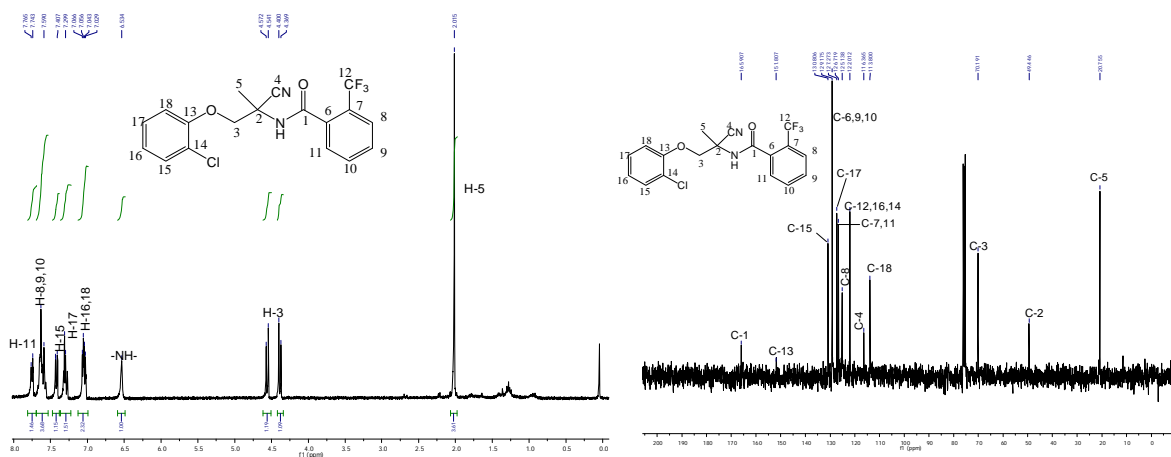


Figura 46. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C (CDCl_3) de la *N*-[1-ciano-1-metil-2-(2-clorofenoxi)-etil]-2-trifluorometil-benzamida (13).

En el espectro de RMN ^1H (Figura 46), se muestran dos dobletes en 4.4 y 4.6 ppm con constantes de acoplamiento de $J=9.3$ Hz que corresponden a los hidrógenos metilénicos los cuales son químicamente diferentes por el efecto del carbono quiral C-2, también se puede apreciar un singulete en 2 ppm correspondiente con los hidrógenos del grupo metilo; en 6.53 ppm aparece el singulete con integración de uno correspondiente al hidrógeno del grupo amido, mientras que las señales de los hidrógenos aromáticos muestran las integraciones esperadas para cada señal. En el espectro de RMN ^{13}C se lograron identificar algunas de las señales que confirman la obtención del compuesto (13) como son, la del grupo carbonilo en 165.9 ppm, el carbono del grupo CF_3 en 122 ppm, además de las correspondientes al grupo ciano en 116.36 ppm y la del carbono quiral en 49.44 ppm. En la siguiente tabla se describen los desplazamientos químicos de cada señal y las constantes de acoplamiento que presentan los hidrógenos aromáticos.

Tabla 20. Desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto (13).

<i>N</i>-[2-(2-Clorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-2-trifluorometilbenzamida (13).		
RMN ^1H, δ (ppm)	RMN ^{13}C, δ (ppm)	RMN ^{13}C, δ (ppm)
2.01, s, H-5	20.75, C-5	126.72, C-7,11
4.47, dd, H-3 [$J = 9.3$ Hz]	49.44, C-2	127.27, C-17
6.53, s, -NH-	70.19, C-3	129.17, C-6,10,9
7.05, m, H-16,18 [$J_m = 1.5$ Hz, $J_o = 8.1$ Hz]	113.80, C-18	130.80, C-15
7.30, m, H-17 [$J_m = 1.8$ Hz, $J_o = 9.0$ Hz]	116.40, C-4	151.80, C-13
7.40, d, H-15 [$J_m = 1.8$ Hz, $J_o = 8.4$ Hz]	122.01, C-12	165.90, C=O
7.59, m, H-8,9,10 [$J_o = 9.0$ Hz]	122.01, C-16,14	
7.75, d, H-11 [$J_o = 9.0$ Hz]	125.14, C-8	

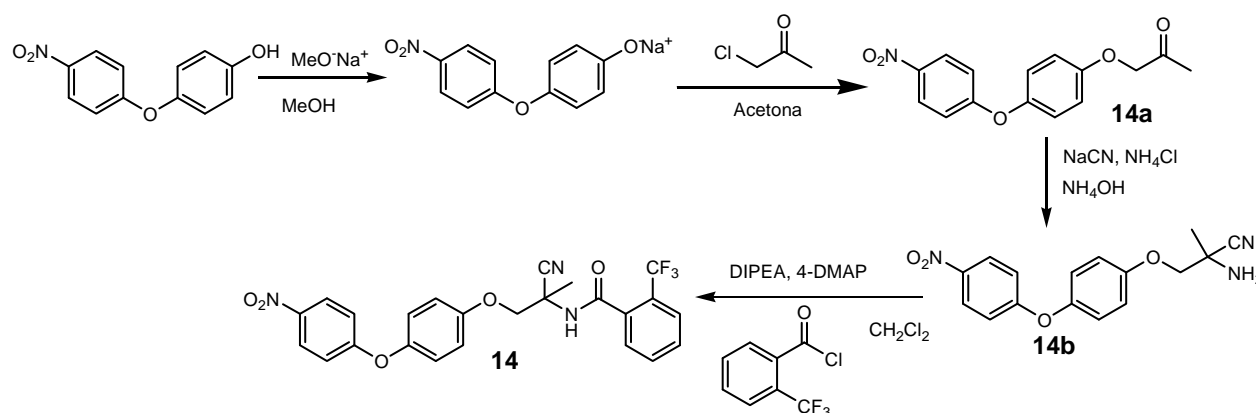
Finalmente, en la Figura 47 se muestra el espectro de masas del compuesto (13), en el cual no se observa el ion molecular de 382 g/mol correspondiente a la masa molar para este compuesto. Sin embargo, en este espectro se pueden observar algunos picos que demuestran la presencia del compuesto (13), como los fragmentos derivados del rompimiento del enlace amido en 173 y de 209 m/z que sumados dan la masa molar esperada.



Figura 47. Espectro de masas (IE⁺) del *N*-[1-ciano-1-metil-2-(2-clorofenoxi)-etil]-2-trifluorometilbenzamida (13).

El derivado propuesto se preparó con la misma secuencia de reacciones mostradas en el Esquema 9, utilizando las mismas materias primas excepto el fenol inicial, nosotros utilizamos el fenol preparado anteriormente el 4-(4-nitrofenoxi)fenol (1). El mecanismo

de formación es prácticamente el mismo mostrado en el Esquema 9, sólo que primero se tuvo que preparar la sal de nuestro fenol (debido a su elevado pKa), para su posterior alquilación con cloroacetona reacción S_N2 (síntesis de Williamson), seguida por una reacción de Strecker sobre la acetona resultante, originando la amina correspondiente que finalmente se acila con el cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo mediante una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo eliminando al átomo de cloro, la secuencia de reacciones se muestra en el Esquema 10.



Esquema 10. Ruta de sintética de la 1-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]propan-2-ona (14a), del 2-amino-2-metil-3-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]propanonitrilo (14b) y de la *N*-{1-ciano-1-metil-2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]-etil}-2-trifluoro-metilbenzamida (14).

En la siguiente tabla se describen las propiedades físicas y rendimientos de los compuestos (14a), (14b) y (14).

Tabla 21. Propiedades físicas y rendimiento de los intermediarios y del producto final del Esquema 10.

Compuesto	Masa molar (g/mol)	Apariencia	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
(14a)	287	Líquido amarillo	NA	89
(14b)	313	Sólido amarillo	85-87	88
(14)	485	Líquido amarillo	NA	85

NA: No aplica

Tanto los intermediarios como el producto (14) fueron caracterizados por IR, EM, RMN ¹H y ¹³C. Los espectros de IR de los compuestos (14) se muestran en la siguiente figura.

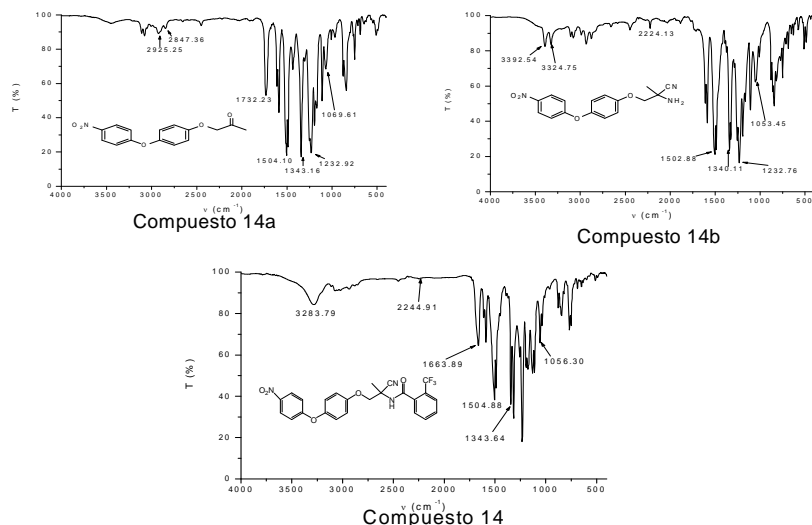


Figura 48. Espectros de IR (película, pastilla KBr, película), de los compuestos (14).

En la Tabla 22 se pueden apreciar todos los grupos funcionales identificados en los espectros de los compuestos (14a), (14b) y (14). En el espectro del compuesto (14), se observa la banda característica del grupo carbonilo en 1664 cm^{-1} , el grupo ciano en 2245 cm^{-1} que no muestra una banda tan bien definida como el intermediario (14b) (Figura 48), el grupo amido con una banda ancha de baja intensidad en 3284 cm^{-1} y el grupo funcional éter con sus bandas características en 1232 y 1056 cm^{-1} de alta y baja intensidad respectivamente.

Tabla 22. Datos de IR, ν (cm^{-1}), de los compuestos (14a), (14b) y (14).

Grupo funcional	Compuesto (14a)	Compuesto (14b)	Compuesto (14)
-NH- o -NH ₂	NP	3393, 3325	3284
-CH ₃ , -CH ₂ -	2925, 2847	2934, 2878	No se muestra
-C≡N	NP	2224	2245
C=O	1732	NP	1664
Ar-NO ₂	1504,1343	1503,1340	1505,1344
Ar-O-Ar, Ar-O-R	1251, 1233,1070	1255, 1233, 1053	1233, 1056
-CF ₃	NP	NP	1176, 688

NP: No presenta

De manera complementaria los espectros de RMN ¹H y ¹³C (Figura 49) demuestran la obtención del compuesto (14).

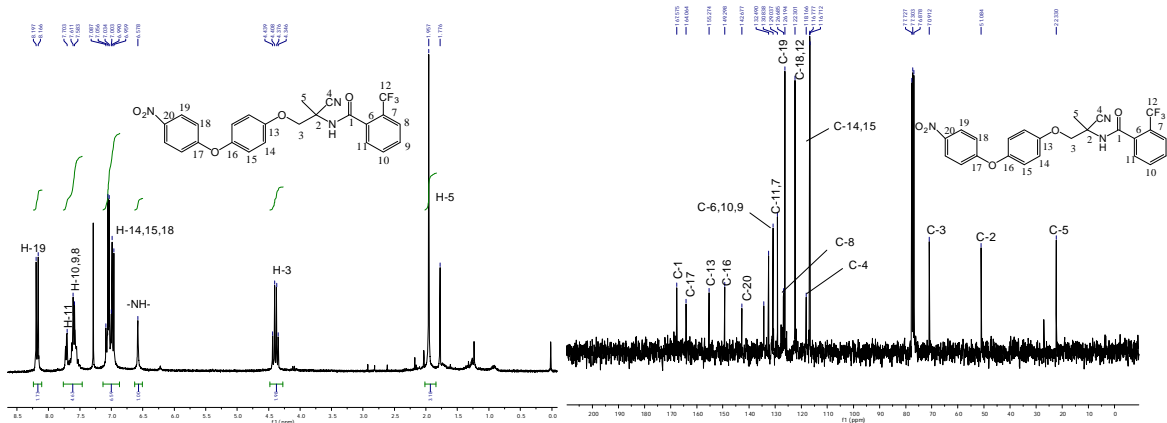


Figura 49. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C (CDCl_3) del *N*-{1-ciano-1-metil-2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]-etil}-2-trifluorometil benzamida (14).

En la Tabla 23 se describen los desplazamientos químicos del producto (14). En el espectro de RMN ^1H se observan dos dobletes en 4.34 y 4.43 ppm con constante de acoplamiento de $J=9$ Hz que corresponden a los hidrógenos metilénicos H-3, los cuales son químicamente diferentes por el efecto del carbono quiral vecino C-2. Por otra parte, en 1.96 ppm aparece el singulete debido a los hidrógenos del grupo metilo y en 6.57 ppm el singulete debido al grupo amido, mientras que las señales de los hidrógenos aromáticos muestran las integraciones esperadas para cada señal, además se pueden apreciar las tres señales correspondientes a la parte del éter arílico (comparar con la Figura 27). En el espectro de RMN ^{13}C se lograron identificar algunas de las señales que confirman la obtención del compuesto (14) como son la del carbono carbonílico en 167.57 ppm, la del carbono del grupo ciano en 118.16 ppm, la del carbono CF_3 en 122.3 ppm y la del carbono quiral en 51.08 ppm, además de todas las señales de los carbonos correspondientes al grupo éter arílico antes estudiadas con el compuesto 4-(4-nitrofenoxi)fenol (1). En la siguiente tabla se describen los desplazamientos químicos para cada señal y las constantes de acoplamiento que presentan los hidrógenos aromáticos.

Tabla 23. Desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto (14).

<i>N</i>-[1-Ciano-1-metil-2-(4-(4-nitrofenoxi)fenoxi)-etil]-2-trifluorometilbenzamida (14).		
RMN ^1H, δ(ppm)	RMN ^{13}C, δ(ppm)	RMN ^{13}C, δ(ppm)
1.96, s, H-5	22.33, C-5	126.69, C-8
4.39, dd, H-3 [$J = 9.0$ Hz]	51.08, C-2	129.03, C-11,7
6.58, s, -NH-	70.91, C-3	130.84, C-6,10,9
7.02, m, H-18,15,14 [$J_0 = 9.3$ Hz]	116.77, C-14,15	142.68, C-20
7.60, m, H-10,9,8 [$J_0 = 8.4$ Hz]	118.17, C-4	149.30, C-16
7.70, d, H-11 [$J_0 = 8.4$ Hz]	122.30, C-18	155.27, C-13
8.18, d, H-19 [$J_0 = 9.3$ Hz]	122.30, C-12	164.06, C-17
	126.19, C-19	167.57, C=O

Finalizando con el análisis de este compuesto, en la Figura 50 se observa el espectro de masas para el compuesto (14). En este espectro no se observa el ion molecular que corresponda con la masa molar de 485 g/mol, sin embargo se observa el pico en 173 m/z que corresponde al fragmento originado por el rompimiento del enlace amido y el pico de 285 m/z que se atribuye a la parte complementaria con pérdida de el grupo ciano.

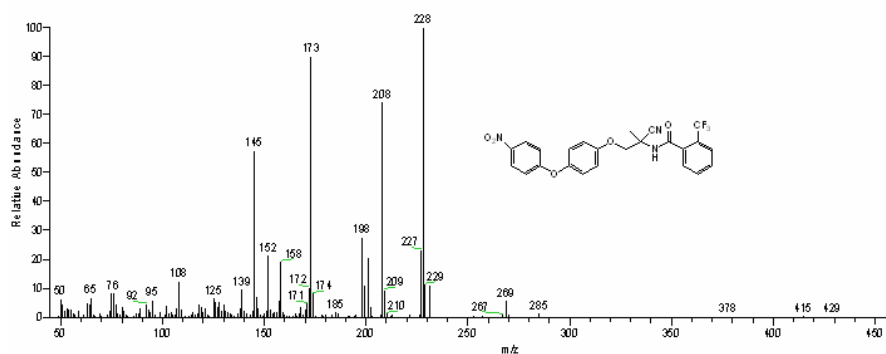
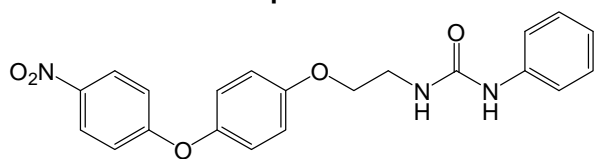


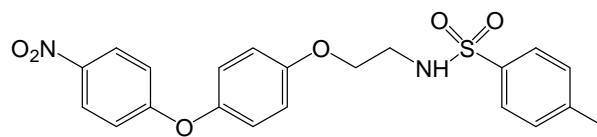
Figura 50. Espectro de masas del *N*-{1-ciano-1-metil-2-[4-(4-nitrofenoxi)fenoxi]-etil}-2-trifluorometilbenzamida (14).

Concluida la obtención y caracterización de los cuatro nuevos compuestos sintetizados (Figura 51), se proseguirá con los estudios biológicos para determinar su posible actividad ixodicida. Dichos estudios serán realizados por otro grupo de investigación, continuando así con el objetivo de este trabajo experimental.

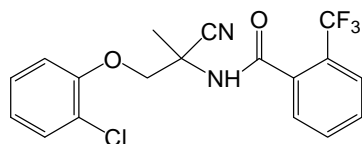
Compuesto 5



Compuesto 12



Compuesto 13



Compuesto 14

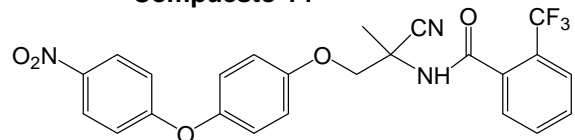


Figura 51. Nuevos compuestos sintetizados.

6. CONCLUSIONES.

- Se sintetizaron, purificaron y caracterizaron todos los intermediarios requeridos para la síntesis de los productos finales.
- Se logró sintetizar, purificar y caracterizar los cuatro nuevos compuestos planeados.
- El método sintético empleado para síntesis del 1-(2-(4-(4-nitrofenoxi)fenoxi)etil)-3-fenilurea, presentó un inconveniente en el último paso de la síntesis por lo que se requiere buscar otro método sintético más adecuado, para poder incrementar el rendimiento.

Perspectivas:

- De acuerdo a los resultados que se obtengan de las pruebas biológicas, este trabajo experimental servirá de base para el estudio relación estructura–actividad para los compuestos análogos de la hormona juvenil y de la nueva clase de compuestos *N*-acilaminoacetonitrilo.

REFERENCIAS.

- [1]. C. A. Errecalde, G. F Prieto, C. F. Lüders, H. García-Ovando, Naturaleza y control de la quimiorresistencia en ectoparásitos, *Rev. Col. Cienc. Pec.*, **2003**, 16(3), 257-267.
- [2]. M. A. Alonso-Díaz, R. I. Rodríguez-Vivas, H. Fragoso-Sánchez, R. Rosario-Cruz, Ixodicide resistance of the *Boophilus microplus* tick to ixodicides, *Arch. Med. Vet.*, **2006**, 38(2), 105-113.
- [3]. W. S. Klug, M. R. Cummings, Conceptos de Genética, Prentice-Hall, 5ª ed., Iberia, **1999**, 763-771.
- [4]. H. He, A. C. Chen, R. B. Davey, G. W. Ivie, J. E. George, Identification of a point mutation in the para-type sodium channel gene from a pyrethroid-resistant cattle tick, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **1999**, 261(3), 558-561.
- [5]. L. Vredevoe, Background information on the biology of ticks, Octubre 28, **1997**. Disponible en: <http://entomology.ucdavis.edu/faculty/rbkimsey/tickbio.html>, University of California, Davis. Consultado en Marzo 25, 2009.
- [6]. J. C. Esquivel Villaruel, Liberación controlada de ixodíidas de uso veterinario. Aspectos tecnológicos, *Tesis de Licenciatura*, Facultad de Química, UNAM, México, **2007**.
- [7]. C. E. Villar Cleves. Los cruzamientos genéticos una alternativa para el control de la garrapata común del ganado *Boophilus microplus* en Suramérica. Artículos Técnicos Ganadería de Carne, **2006**.
[http:// 64.76.120.161/los_crucamientos_geneticos_una_s_articulos_1033_GDC.htm](http://64.76.120.161/los_crucamientos_geneticos_una_s_articulos_1033_GDC.htm). Consultado en Marzo 25, 2009.

- [8]. Sagarpa. Unión Ganadera Regional de Jalisco.
http://www.ugrj.org.mx/index.php?option=com_content&task=view&id=254&Itemid=477.
Consultado en Marzo 25, 2009.
- [9]. S. M. Gaxiola Camacho, Dinámica Estacional de la garrapata *Boophilus microplus* en bovinos del estado de Sinaloa, *Tesis de Doctorado*, Fac. de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM, México, **2008**.
- [10]. R. de la Vega, G. Díaz, Depredación de la garrapata del ganado vacuno, *Boophilus microplus*, por la hormiga *Pheidole megacephala*. Reporte preliminar. *Cien. Tec. Agric. Protec. Plantas*, **1982**, 5(2), 97-100.
- [11]. S. F. Barnett, Lucha contra las garrapatas del ganado. FAO, Roma, *Estudios Agropecuarios*, **1961**, 54.
- [12]. A. Castiñeras, G. Jimeno; M. López, L. Sosa, Efecto de *Beauveria bassiana*, *Metarhizium anisopliae* (Fungi imperfecti) y *Pheidole megacephala* (Hymenoptera: Formicidae) contra huevos de *Boophilus microplus* (Acarina: Ixodidae), *Rev. Salud Anim.*, **1987**, 9, 288-293.
- [13]. A. Samsinakova, S. Kalalova, M. Daniel, F. Dusbabek, E. Homzakova. V. Cerny, Entomogenous fungi associated with the ticks *Ixodes ricinus* (L.), *Folia Parasitol. (Praha)*, **1974**, 21, 39-48.
- [14]. R. I. Rodríguez Vivas, Prevalencia de ranchos ganaderos con garrapatas *Boophilus microplus* resistentes a organofosforados, piretroides y amidinas y factores de riesgo para su presentación en los estados de Yucatán y Quintana Roo y región Fraylesca de Chiapas, México. Proyecto CONACYT-SAGARPA-2002-CO1-1754.

- [15]. P. Willadsen, R. V. McKenna, G. A. Riding, Isolation from the cattle tick, *Boophilus microplus*, of antigenic material capable of eliciting a protective immunological response in the bovine host, *Int. J. Parasitol.*, **1988**, 18(2), 183-189.
- [16]. A. López, V. Gil-Albert, Clasificación de los Insecticidas según su modo de acción, *Insecticide Resistance Action Committee*, España, **2004**.
- [17]. G. W. Ware, D. M. Whitacre, The Pesticide Book, 6^a ed., MeisterPro Information Resources, Ohio, **2004**.
- [18]. The Center for Food Security & Public Health. *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus*. Julio **2007**.
http://www.ivis.org/advances/Disease_Factsheets/boophilus_annulatus.pdf.
Consultado en Marzo 25, 2009.
- [19]. M. C. Avendaño, Introducción a la Química Farmacéutica, McGraw-Hill, México, **1993**, pp. 66-113.
- [20]. D. W. Crowder, C. Eilers-Kirk, C. M. Yafuso, T. J. Dennehy., B. A. Degain, V. S. Harpold, B. E. Tabashnik, Y. Carriere, Inheritance of resistance to pyriproxyfen in *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Aleyrodidae) males and females (B Biotype), *J. Econ. Entomol.*, **2008**, 101(3), 927-932.
- [21]. S. Quiñones Luna. Uso de Insecticidas reguladores del crecimiento de insectos (RCI). Ponencia XVII Engalec y Nagotec y III Encuentro Integral Agropecuario, México, **2009**.
- [22]. R. Kaminsky, P. Ducray, M. Jung, R. Clover, L. Rufener, J. Bouvier, S. S. Weber, A. Wenger, S. Wieland-Berghausen, T. Goebel, N. Gauvry, F. Pautrat, T. Skripsky, O. Froelich, C. Komoin-Oka, B. Westlund, A. Sluder, P. Mäser, A new class of

anthelmintics effective against drug-resistant nematodes, *Nature*, **2008**, 452, 176-180.

[23]. T. S. Dhadialla, G. R. Carlson, D. P. Le, New insecticides with ecdysteroidal and juvenile hormone activity, *Annu. Rev. Entomol.*, **1998**, 43, 545-569.

[24]. T. L. Davis, K. C. Blanchard, Phenylurea and sym-diphenylurea, *Org. Synth., Coll. Vol. 1*, p. 453 (**1941**); *Vol. 3*, p. 95 (**1923**).

[25]. a) W. A. Bonner, A. J. Castro, *Química Orgánica Básica*, Ed. Alambra, España, 1974, Cap. 14, págs. 422-423. b) R. G. Arnold, J. A. Nelson, J. J. Verbanc, Organic isocyanates-versatile chemical intermediates, *J. Chem. Educ.*, **1957**, 34(4), 158-165. c) F. Kurzer, P. M. Sanderson, Urea in the history of organic chemistry, *J. Chem. Educ.*, **1956**, 33(9), 452-459.

[26]. G. L. Lange, C. Gottardo, Facile conversion of primary and secondary alcohols to alkyl iodides, *Synth. Comm.*, **1990**, 20(10), 1473-1479.