



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE

MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

"Síntesis de piridinas 2,6-disustituidas
con probable actividad ixodicida"

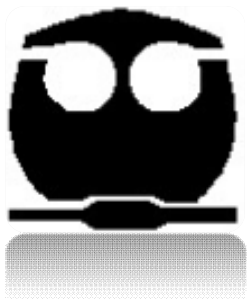
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Q U Í M I C O

P R E S E N T A

Carlos Mauricio Maldonado Domínguez



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente Consuelo García Manrique

Vocal Lino Reyes Trejo

Secretario Blas Flores Pérez

1er suplente Daniel Méndez Iturbide

2do suplente Cristina Jiménez Curiel

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 201, Departamento de Química Orgánica

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Química, U.N.A.M.

Asesor

M. en C. Blas Flores Pérez

Supervisor técnico

M. en C. Margarita Romero Ávila

Sustentante

Carlos Mauricio Maldonado Domínguez

Dedicatorias

A mi madre

Por ser ejemplo de valor, coraje, amor e independencia. Por apoyarme en toda empresa, por absurda que pareciese y demostrarme que una persona puede lograr todo cuando se lo propone. Eres única y me siento muy orgulloso de ser tu hijo.

A mis hermanos

Porque me conocen como soy y aun así me quieren. Porque su apoyo siempre ha sido incondicional, y porque con ustedes y mi madre tengo una familia envidiable.

A Dany y Regina

Porque tanta belleza es inspiradora y digna de mención.

A Toño y Rosita

Porque gran parte de lo que soy ahora es gracias a ustedes. Gracias por todo, papás.

A Coti

Por su alegría contagiosa, por cuidarme y quererme tanto y por todos nuestros recuerdos. ¿Todavía te acuerdas, ficha negra, dónde escondimos las llaves?

A Cindy

Por todo lo que ha hecho por mí. Por enseñarme a usar un procesador de textos, por la magnífica edición, por darle un nuevo significado a los sándwiches de queso... y por muchos detalles más. Gracias por apoyarme y tenerme tanta paciencia. Te amo.

A todos ustedes, que han creído en mí

Gracias por Todo

Carlos Mauricio Maldonado Domínguez

Agradecimientos

A Mago

Por tener respuestas para todas las preguntas. Tú realmente haces magia, Mago.

A Blas

Por sus consejos y por siempre resolver mis dudas, que son muchas.

A mis amigos

Que no son muchos, pero saben a quienes me refiero. Gracias por estar conmigo en las buenas y en las malas.

A la UNAM

Por el honor que representa haberme formado en las aulas de la Máxima Casa de Estudios.

Mediante el presente, aprovecho para agradecer al **Macroproyecto “Productividad Sostenible de los Hatos de Cria en Pastoreo”**, por todo el apoyo brindado y la beca otorgada para la realización del presente trabajo

RESUMEN

Se llevó a cabo la planeación y síntesis de compuestos con probable actividad ixodicida, considerando el ya conocido carácter antiparasitario de los núcleos de imidazol y bencimidazol.

Se plantearon, probaron y evaluaron metodologías útiles en la obtención de las siguientes piridinas 2,6-disustituidas:

- o 2-cloro-6-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina (3)
- o 2,6-bis((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina (4)
- o 1-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-metilbencimidazol (7)
- o Dicloruro de bis(N,N'-(4-(dimetilamino)(piridin-2,6-diil)))piridinio (8)

Se sintetizó además la diimina:

- o N¹,N²-bis(piridin-3-metilen)etilen-1,2-diamina (11)

La cual es un compuesto de cadena abierta derivado de piridina, que guarda similitud con el heterociclo imidazol y semejanza estructural con el amitraz, sin el núcleo de formamidina, en busca de un mayor número de agentes químicos para combatir los estragos causados por *Boophilus microplus*

ÍNDICE GENERAL

1. ANTECEDENTES	1
1.1. Garrapatas: clasificación, importancia e impacto	1
1.2. Control químico de plagas y el fenómeno de resistencia	2
1.2.1. Organofosforados	6
1.2.2. Piretroides sintéticos	7
1.2.3. Formamidinas	8
1.3. Estrategias para el manejo de la resistencia	10
1.4. Alternativas al control químico	11
1.5. Bencimidazoles e imidazoles en el manejo de parasitosis	12
1.6. Química de bencimidazoles e imidazoles	14
1.7. Sustitución nucleofílica en piridinas	16
2. JUSTIFICACIÓN	18
3. HIPÓTESIS	18
4. OBJETIVOS	18
5. DISEÑO DE LOS COMPUESTOS	20
6. PARTE EXPERIMENTAL	22
6.1. Procedimientos sintéticos	22
6.1.1. (1-metilimidazol-2-il)metanol (2)	22
6.1.2. 2-cloro-6-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina (3)	22
6.1.3. 2,6-bis((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina (4)	23
6.1.4. 1-(2-metilbencimidazol-1-il)propan-2-ol (6)	24
6.1.5. 1-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-metilbencimidazol (7)	24

6.1.6. Dicloruro de bis(N,N'-(4-(dimetilamino)(piridin-2,6-diil)))piridinio (8)	25
6.1.7. N ¹ ,N ² -bis(piridin-3-metilen)etilen-1,2-diamina (11)	25
6.2. Instrumentación y materias primas	26
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
7.1. Síntesis y propiedades físicas de los productos obtenidos	28
7.1.1. Síntesis del compuesto 2 y obtención del producto 3	28
7.1.2. Síntesis del producto 4	30
7.1.3. Síntesis del compuesto 6 y obtención del producto 7	30
7.1.4. Síntesis del producto 8	32
7.1.5. Síntesis del producto 11	33
7.2. Datos espectroscópicos de productos e intermediarios	34
7.2.1. Análisis espectroscópico conjunto del intermediario 2	34
7.2.2. Análisis espectroscópico conjunto del producto 3	39
7.2.3. Análisis espectroscópico conjunto del producto 4	44
7.2.4. Análisis espectroscópico conjunto del intermediario 6	49
7.2.5. Análisis espectroscópico conjunto del producto 7	54
7.2.6. Análisis espectroscópico conjunto del producto 8	59
7.2.7. Análisis espectroscópico conjunto del producto 11	64
8. PERSPECTIVAS	69
9. CONCLUSIONES	70
REFERENCIAS	71

1. ANTECEDENTES

1.1. Garrapatas: clasificación, importancia e impacto.

Las garrapatas son una plaga que día a día cobra más importancia al infestar tanto a animales salvajes como domésticos.¹ Se trata de artrópodos, hematófagos obligados, que practican el parasitismo tanto en animales como en humanos², de los cuales se tienen registradas más de 800 especies, comprendidas por las familias Argasidae, Ixodidae y Nuttalliellidae.³ En particular, la garrapata *Boophilus* (género *Rhipicephalus*, familia Ixodidae) *microplus* que afecta al ganado principalmente, es considerada uno de los ectoparásitos más importantes de la actualidad⁴, produciendo pérdidas económicas significativas en zonas tropicales y subtropicales alrededor del mundo.⁵

En México, la ganadería extensiva en pastizales constituye una de las actividades de producción más importantes, como fuente de alimentos y como actividad económica. Teniendo en consideración que la garrapata *B. microplus* es uno de los principales factores limitantes en la productividad de la cría de ganado, se han implementado, desde 1827, programas destinados al control y erradicación, buscando minimizar las pérdidas en la producción de carne, leche y derivados, así como los decesos debidos a enfermedades transmitidas por estos parásitos.⁶

EEUU inició en 1906 un programa nacional de erradicación de garrapatas, cuando se estimaba que las pérdidas producidas sólo por esta plaga alcanzaban una cifra cercana a los 130.5 millones de dólares (lo que hoy equivaldría a 2,150 millones de dólares). Desde entonces se mantienen zonas de cuarentena o 'amortiguamiento' a lo largo del Río Bravo, para evitar brotes en el interior de los Estados

Unidos. El ganado sospechoso de estar infestado es aislado por periodos que pueden alcanzar los 9 meses, antes de ser aceptado para importación. Se estima que, de no hacer esto, la reaparición de estos artrópodos podría producir pérdidas de hasta 1000 millones de dólares anuales.⁷

Así, en 1943 este parásito se consideró erradicado en los EEUU⁸, y todo el ganado de importación en la frontera de Texas con México es tratado desde entonces con acaricidas para prevenir la reintroducción⁹. Existe, empero, un riesgo constante dada la presencia en México de cepas resistentes a los acaricidas, entre ellas *Boophilus microplus*.¹⁰ Lo anterior, naturalmente, repercute directamente sobre la industria pecuaria mexicana en el ámbito de exportación de ganado.

Se estima que del daño total causado por este artrópodo, el 65% es de tipo directo a la cría de ganado, mientras que el 35% restante es daño indirecto. El daño directo se refiere a la disminución en la producción de leche, a problemas en la natalidad y deficiencias en el peso y desarrollo general de los individuos afectados, así como mortalidad y otros problemas derivados del consumo de pesticidas, además de efectos negativos en la fertilidad del ganado. También se incluyen las pérdidas en la industria del cuero debido a los daños causados por la mordedura de garrapata. El daño indirecto se debe al hecho de que *B. microplus* es un vector transmisor de enfermedades.¹¹

En lo referente a su papel como transmisor de agentes patógenos, es de suma importancia su control, dado que juega un rol cada día más marcado en la diseminación de enfermedades diversas en humanos, entre ellas varios tipos de encefalitis virales, fiebre hemorrágica¹², infecciones bacterianas como la Enfermedad de

Lyme¹³, erliquiosis y fiebre reincidente.¹⁴ Son además, transmisores de enfermedades en el ganado, como la babesiosis (fiebre del ganado), la anaplasmosis y la teileriosis¹⁵, entre otras.

Es de especial interés el impacto de esta plaga sobre la industria pecuaria mexicana, principalmente en la cría de ganado bovino, aunque cabe mencionar que *B. microplus* practica el parasitismo en ovejas, caballos, cabras, venados e incluso perros¹⁶. Es importante considerar estos aspectos, dada la reciente aparición de nuevas enfermedades e incluso la reaparición de otras que se consideraban erradicadas, algunas con cambios epidemiológicos (como distribución geográfica y prevalencia)¹⁷. Esto se debe principalmente a que el transporte terrestre, marítimo y aéreo se ha visto dramáticamente incrementado en las últimas dos décadas, implicando el movimiento no sólo de animales de granja, sino de mascotas posiblemente portadoras de parásitos.¹⁸

1.2. Control químico de plagas y el fenómeno de resistencia

El método más común para el control de estos parásitos es el uso intensivo de pesticidas, aunque la aplicación indiscriminada de los mismos a lo largo del tiempo ha traído como consecuencia la creación de cepas resistentes.¹ Los diferentes productos utilizados para el control de garrapatas incluyen los arsenicales, organoclorados, organofosforados, carbamatos, amidinas, piretroides e ivermectinas.¹⁹

Se define como resistencia al aumento significativo de individuos dentro de una misma especie capaces de tolerar dosis de algún fármaco que en pruebas anteriores resulto letal a la mayoría de sus semejantes. Esto no es un evento arbitrario, y hay metodologías establecidas y estandarizadas para la medición de parámetros de mortalidad y resistencia.²⁰

El proceso por el cual se establece la resistencia de una especie a un agente externo (un agente químico, en este caso un compuesto ixodicida) es un fenómeno evolutivo que aparece por selección genética, y que presenta tres fases bien definidas: ²⁰

- Establecimiento. Es el momento en que surge el alelo resistente en una población, debido a mutaciones naturales, independientes de la presión de selección.
- Desarrollo. Se denomina así al incremento en el número de individuos resistentes que ocurre debido a la tasa de supervivencia preferencial sobre aquellos que son susceptibles al ixodicida. En este punto influye importantemente la presión de selección.
- Emergencia. Momento en que el alelo es común a toda la población, donde se manifestará la ineficacia del tratamiento garrapaticida.

La capacidad de adaptación de estos artrópodos les permite sobrevivir en condiciones adversas. Cuando un ixodicida es usado de forma intensiva, ocasiona una fuerte presión de selección, eliminando a los individuos susceptibles y favoreciendo la prevalencia de genes de resistencia y la aparición de poblaciones inmunes al tratamiento químico en cuestión.

La plasticidad del genoma de las garrapatas ha conferido a éstas el alto grado de resistencia que ahora presentan a un gran número de insecticidas, fenómeno que continuará ocurriendo mientras las técnicas actuales de uso se sigan aplicando²¹ y no exista mayor variedad de familias de acaricidas disponibles para la aplicación de nuevas y mejor planeadas estrategias de control.

Los procesos bioquímicos y genéticos llevados a cabo para contrarrestar el efecto de agentes químicos son tópicos que se han

estudiado intensivamente en los últimos 40 años, dada la importancia del tema y el aumento en el interés por desarrollar nuevas alternativas de control²². Los tipos de resistencia identificados se han agrupado en cuatro categorías, de acuerdo a la respuesta del organismo ante el insecticida:

- Resistencia basada en el comportamiento. Se presenta cuando el organismo modifica sus hábitos para evitar entrar en contacto con el insecticida.
- Resistencia a la penetración. Se da cuando el insecto modifica su exoesqueleto para impedir o dificultar la filtración de la sustancia química activa, normalmente mediante una modificación en la distribución de los lípidos que conforman la estructura.
- Resistencia metabólica. Una de las respuestas más importantes presentes en garrapatas. Se caracteriza por la detoxificación enzimática del garrapaticida, que es degradado como consecuencia de la acción del metabolismo del insecto, que se ha adaptado a la presencia del agente químico y ha creado una ruta capaz de eliminarlo.
- Resistencia por insensibilidad en el sitio de acción. El insecto modifica el sitio de acción del insecticida, anulando así los efectos del ingrediente activo y volviéndose inmune a éste.²³ Cuando este mecanismo se presenta, los niveles de resistencia suelen ser mucho más altos que los obtenidos por la detoxificación metabólica (1000x vs 5x).²²

Entre los factores que afectan la eficacia de tratamientos ixodicidas, se encuentra la aparición de fenómenos particulares relacionados con el desarrollo de mecanismos bioquímicos complejos,

capaces de crear polirresistencias. La resistencia cruzada es el proceso que utilizan especies de insectos resistentes para sobrevivir a la exposición de insecticidas relacionados químicamente, usando un patrón de detoxificación genérico. Esto explica el hecho de que una vez desarrollada la resistencia a un compuesto con un mecanismo de toxicidad determinado, el uso de otras sustancias (normalmente de la misma familia química) con un modo de acción similar resulta ineficaz en el tratamiento de la plaga en cuestión. Por otra parte, se presenta también el evento en que la aparición de resistencia a un acaricida con un mecanismo de acción particular trae consigo la adquisición de resistencia a sustancias con actividad distinta, por modificaciones en las rutas metabólicas del individuo. A este fenómeno se le denomina resistencia múltiple. De igual manera, cuando una población con resistencia a cierto tipo de acaricidas pierde sensibilidad ante un nuevo tipo de compuestos, se presenta la resistencia múltiple, aunque en este caso, el mecanismo de adquisición de ésta es totalmente distinto.²²

El fenómeno de resistencia en *B. microplus* hacia los productos utilizados para su combate es un evento que influye drásticamente en las medidas y estrategias de control, ya que la eficiencia de los productos empleados para dicho tratamiento se ve reducida parcial e incluso totalmente, haciendo necesario recurrir a distintas familias de pesticidas y a combinaciones de los mismos, principalmente mezclas de organofosforados, piretroides y amidinas.

1.2.1. Organofosforados

Los pesticidas organofosforados son especies químicas que presentan un componente hidrocarbonado y al menos un átomo de fósforo (V) en su estructura, y no presentan necesariamente un enlace P-C (Fig. 1.1). Su mecanismo de acción consiste en interferir

con la transmisión de impulsos nerviosos, uniéndose irreversiblemente a diversas esterasas, como las carboxilesterasas y las acetilcolinesterasas²³.

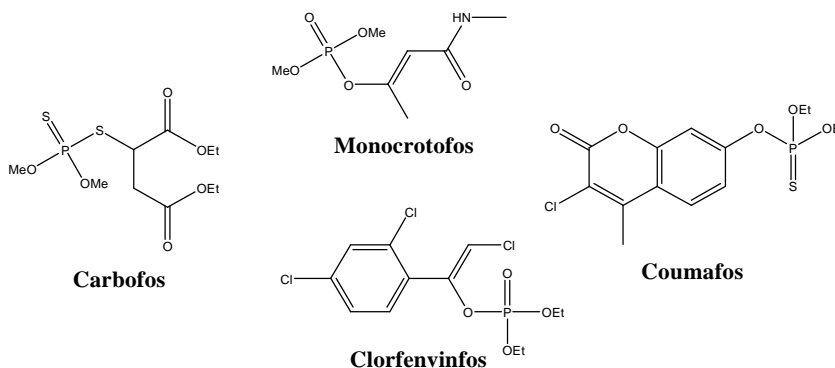


Figura 1.1. Algunos ejemplos de insecticidas organofosforados.

En México, los primeros hallazgos de un cambio en la susceptibilidad a acaricidas de tipo organofosforados (OF) fueron detectados en *B. microplus*, en un rancho cercano a Tuxpan, Veracruz, en 1983. La aparición generalizada de resistencia a pesticidas organofosforados se dio poco tiempo después.²⁴

1.2.2. Piretroides sintéticos

La aparición de acaricidas basados en piretroides sintéticos (PS), y su introducción en el manejo de plagas en territorio mexicano en 1986, redujo el problema de la resistencia a los OF. Estos compuestos son variedades sintéticas de las piretrinas, extraídas de los crisantemos, conocidas por su actividad insecticida, su baja toxicidad para el hombre y su rápida degradación una vez liberadas en el ambiente. Los PS poseen actividad semejante, pero son comúnmente más tóxicos y permanecen más tiempo en el suelo antes de su descomposición.²⁵

Las piretrinas y piretroides son, químicamente, ésteres del ácido crisantémico o de compuestos derivados del mismo ácido (Fig.

1.2). Su acción se basa en la apertura del canal de sodio en las membranas neuronales, permitiendo el libre paso de iones al axón, causando excitación nerviosa y paralizando al insecto. Es común encontrar al butóxido de piperonilo en las formulaciones con piretroides o piretrinas. Esto se debe a que dicho compuesto actúa como inhibidor de oxidasas, dificultando la detoxificación y asegurando que el efecto del piretroide sea letal, y no sólo actúe como un agente paralizador.²⁶

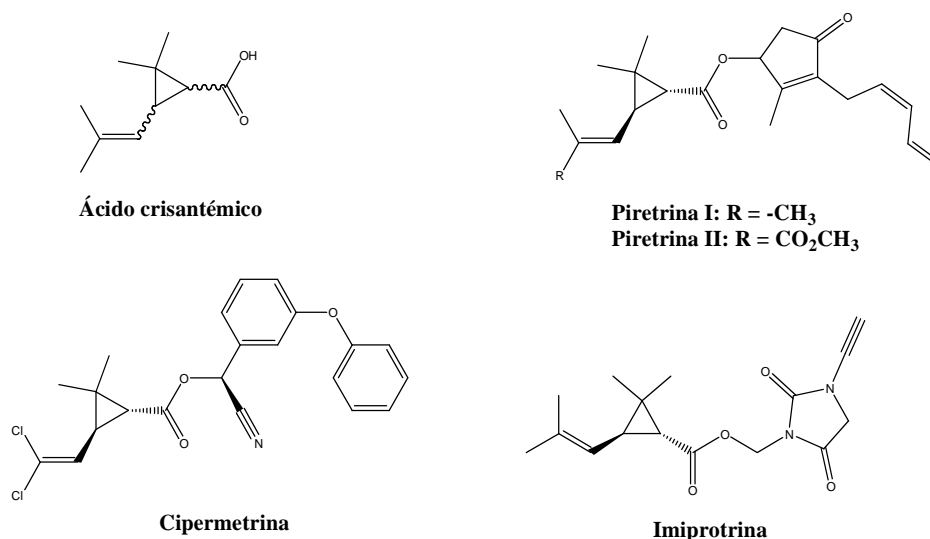


Figura 1.2-. Ácido crisantémico, piretrinas y algunos piretroides sintéticos.

Fue en 1993 que se observó el primer caso de resistencia a los PS, haciendo necesario el uso de alternativas a éstos, dada la marcada reducción en la eficacia de los mismos, aún en conjunto con OF, en al menos 15 estados de la república.²⁷

1.2.3. Formamidinas

Los insecticidas basados en la formamidina (Fig. 1.3), como es el caso del Amitraz y el Clordimeform (cuyo uso se ha suspendido por sus potenciales efectos carcinógenos²⁸), se introdujeron tras la detección de cepas inmunes a los acaricidas de tipo OF en 1986, pero

debido a su alto costo, su uso fue mínimo. Su modo de acción es complejo, con efectos letales y subletales dependientes de la dosis empleada. Se plantea un mecanismo basado en la inhibición de la monoamina oxidasa, bloqueo de la transmisión neuromuscular e interacción con los receptores de octopamina.²⁹

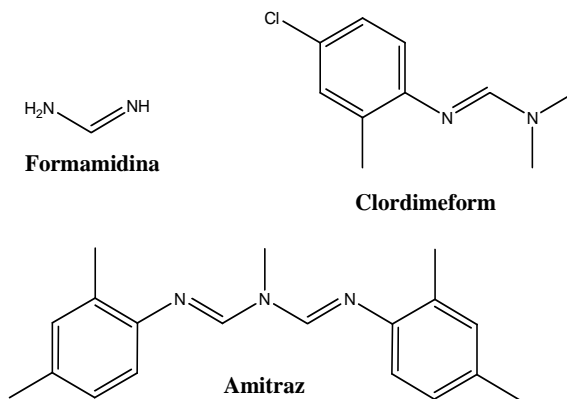


Figura 1.3. Formamidina y principales ixodicidas derivados de ésta.

La aparición de resistencia a los PS llevó a recurrir a estos pesticidas a partir de 1993, siendo sumamente útiles en el control de plagas en México. En el 2001 se reportó el primer caso de resistencia al Amitraz en el estado de Tabasco, que se ha propagado a lo largo de los trópicos mexicanos.³⁰

En general, se ha observado un patrón exponencial entre el descubrimiento de nuevos insecticidas y el desarrollo de especies resistentes a estos productos, cuya característica principal es la de ocurrir en periodos de tiempo cada vez menores. Como ejemplo, el DDT (dicloro difenil tricloroetano) fue eficiente hasta aproximadamente 6.3 años después de salir al mercado, mientras que los organofosforados fueron eficaces 4 años antes de que se encontraran cepas resistentes; los carbamatos se utilizaron exitosamente cerca de 2.5 años y los piretroides sintéticos por 2 años antes de que fuese necesario recurrir a nuevas alternativas.²¹

Las estrategias operacionales más comunes consisten en la aplicación de los compuestos mencionados en forma de baños acaricidas, es decir, en tratar el cuerpo de bovinos parasitados o sospechosos de serlo, a intervalos específicos y concentraciones que garanticen una eliminación satisfactoria de estos artrópodos. La aparición del fenómeno de resistencia, aunado al empleo intensivo de ixodicidas, hace imperativa la búsqueda de tratamientos alternativos y estrategias de control. Entre las alternativas, se encuentra la formulación de compuestos garrapaticidas pertenecientes a familias químicas distintas a aquellas contra las cuales se ha presentado resistencia. De esta manera, con un uso rotatorio de una mayor variedad de insecticidas, es posible controlar esta plaga cuya persistencia causa cuantiosos estragos en la salud y economía nacional y mundial.

1.3. Estrategias para el manejo de la resistencia

El control químico de las garrapatas es la principal herramienta utilizada en la actualidad para combatir este parásito, arrojando resultados favorables cuando el empleo de agentes ixodicidas se realiza de manera adecuada. Sin embargo, la aparición y persistencia de cepas con resistencia múltiple o cruzada dificulta el tratamiento y causa pérdidas económicas severas en el sector ganadero. Con la finalidad de obtener el mayor provecho posible de los agroquímicos disponibles, se han planteado algunas estrategias de control que pueden permitir, tras su implementación y estricta aplicación, una disminución considerable de daños causados por estos artrópodos.

Las estrategias planteadas para el tratamiento se basan en una presión de selección controlada y en ataques multidireccionales, y se describen a continuación:

- Control por moderación. Se basa en el principio de conservación de los genes de susceptibilidad. Se plantea la aplicación de una baja presión de selección, mediante dosis bajas de ixodicidas, especialmente de formulaciones poco persistentes, implicando esto una mortalidad menor al 100%, pero conservando así individuos susceptibles que hereden este rasgo a generaciones posteriores.
- Control por saturación. Su principio es saturar los mecanismos de defensa, empleando dosis altas de acaricida, eliminando la ventaja de los fenotipos resistentes mediante el empleo de sinergistas que inhiban o bloqueen a los sistemas de detoxificación, garantizando que no hay supervivencia por parte de los individuos con resistencia.
- Control por ataque múltiple. Multidireccional, con uso de principios activos encargados de atacar distintos sitios de acción, reduciendo la presión de selección generada al usar un sólo agente, empleando además la rotación de mezclas de insecticidas para minimizar la generación de poblaciones resistentes.

Mediante una aplicación racional de los productos químicos disponibles para el control y erradicación de estos ectoparásitos, y el uso planificado de éstos, es posible combatir el problema de la resistencia en garrapatas y los daños que estos causan a la salud y la economía.³¹

1.4. Alternativas al control químico

Una de las alternativa a los métodos químicos de control, que se estudia últimamente de manera exhaustiva, es el desarrollo de

vacunas antigarrapatas, aunque la limitante hasta el momento ha sido el reducido número de antígenos de utilidad que han sido identificados; sin embargo, algunos de ellos ya se producen y se encuentran en el mercado, como es el caso del inmunógeno Bm86, Gavac®.

Las vacunas actualmente utilizadas, basadas en antígenos al tejido del intestino medio de garrapata, actúan por dos vías en la prevención de estragos y control de *B. microplus* y de agentes patógenos transmitidos por ésta. Primero, atacan su sistema digestivo, imposibilitando la digestión de la sangre ingerida. Una vez dañadas las células intestinales, la reproducción de los parásitos propios de las garrapatas, como *Babesia bovis* (causante de la babesiosis o fiebre del ganado), se ve afectada dado que parte de su ciclo vital se lleva a cabo en el tejido digestivo de su hospedero.³²

El control inmunológico, en conjunto con un tratamiento químico adecuado se ha convertido en una alternativa promisoriosa en el control de este ectoparásito, teniendo como perspectiva una protección más duradera, menos daños al medio ambiente y una minimización en la manifestación del fenómeno de resistencia.³²

La frecuencia con que la resistencia de *B. microplus* hacia casi todos los compuestos químicos empleados en su control, tanto en México como en otros países se hace presente, permite prever que es cuestión de tiempo para que este fenómeno se generalice en poblaciones tratadas exclusivamente con acaricidas, especialmente cuando se emplea un mismo compuesto por periodos prolongados.³³

1.5. Bencimidazoles e imidazoles en el manejo de parasitosis

Dentro de las familias químicas con actividad biológica reconocida, se encuentran los heterociclos imidazol y bencimidazol.

Dada su semejanza con biomoléculas como la histidina y la histamina, en el caso del imidazol, y el parecido estructural entre las bases púricas y el bencimidazol, son sujetos de interés en el estudio y desarrollo de drogas antiparasitarias (Fig. 1.4).

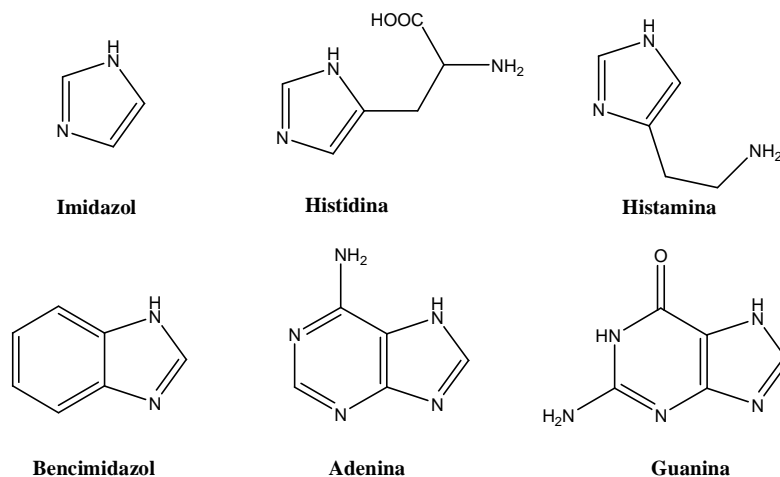


Figura 1.4. Imidazol, bencimidazol y su semejanza estructural con diversas biomoléculas.

El núcleo de bencimidazol se encuentra en la naturaleza principalmente en la forma de 1-ribosil-5,6-dimetilbencimidazol, que es un ligante axial del centro de cobalto en la vitamina B₁₂.³⁴ Sus derivados (Fig. 1.5) son actualmente utilizados en el control de endoparasitosis causadas por helmintos y nematodos, como *Taenia solium*, *Cooperia oncophora* y *Ostertagia ostertagi*.³⁵

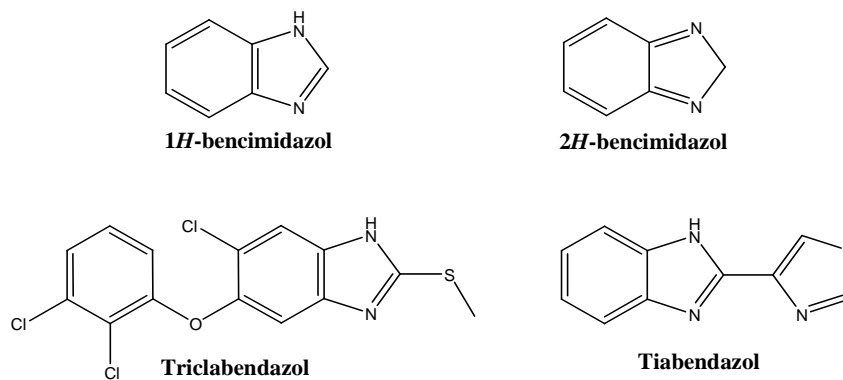


Figura 1.5. Bencimidazoles y algunos derivados antiparasitarios.

El mecanismo de acción de estos compuestos consiste en la unión específica a la β -tubulina, induciendo la despolimerización selectiva de microtúbulos.³⁶

Los imidazoles (Fig. 1.6), por su parte, son ampliamente utilizados en el control de parasitosis causadas por hongos, protozoarios y bacterias anaerobias, como *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba histolytica*.³⁷

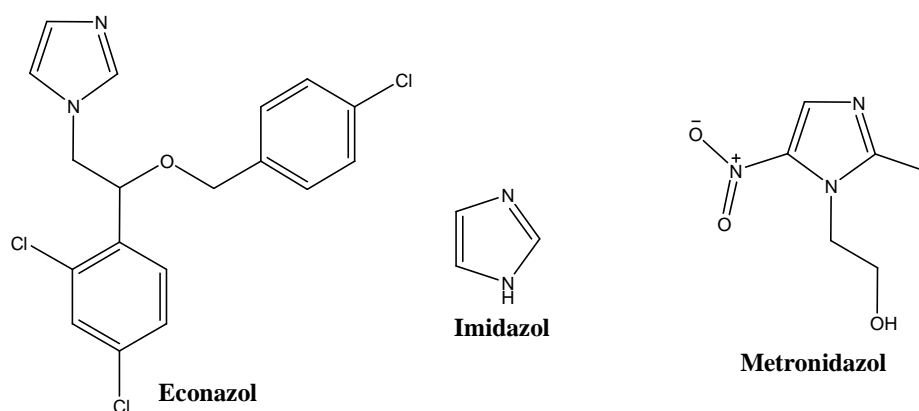


Figura 1.6. Imidazol y algunos compuestos antiparasitarios derivados.

El mecanismo de acción de estos compuestos consiste en alterar la estructura de las membranas celulares de los parásitos capaces de metabolizarlos, así como inhibir las ATPasas membranales.³⁸

1.6. Química de bencimidazoles e imidazoles

Los imidazoles (1,3-diazoles) son heterociclos aromáticos de 5 miembros con 2 átomos de nitrógeno, uno tipo pirrol y otro tipo piridina, en posiciones 1 y 3 respectivamente, de modo que presentan un comportamiento anfotérico, ya sea como bases (debido al nitrógeno tipo piridina) o como ácidos. El esquema retrosintético general ilustrado en la figura 1.7 muestra algunos de los posibles métodos de obtención de imidazoles³⁹.

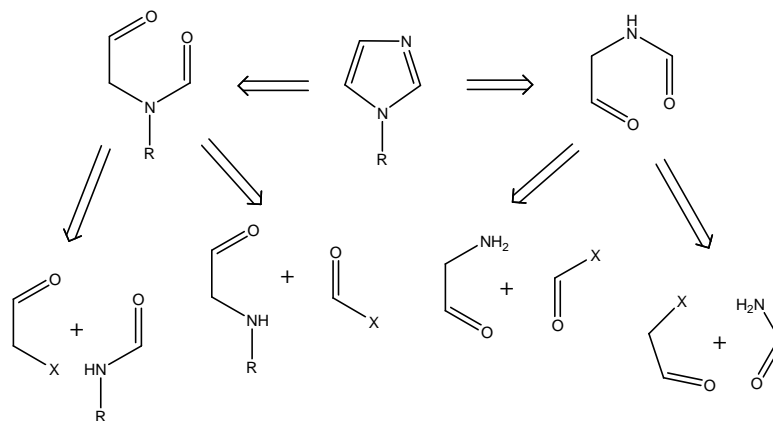


Figura 1.7. Esquema retrosintético general del imidazol.

Los bencimidazoles (benzo[d]imidazoles) son, por su parte, heterociclos que pueden racionalizarse como la fusión de un anillo de benceno con un imidazol, y el principal método de obtención de estos compuestos consiste en la reacción entre una o-fenilendiamina y un ácido carboxílico³⁹:

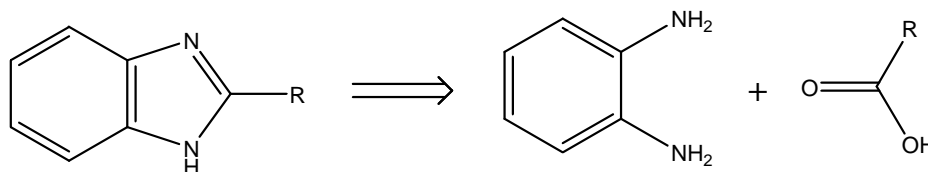


Figura 1.8. Análisis retrosintético del bencimidazol.

Como se muestra en la figura 1.8, el uso de ácido fórmico generará el núcleo de bencimidazol, y pueden obtenerse bencimidazoles 2-sustituídos empleando ácidos carboxílicos con un grupo R distinto⁴⁰.

Tanto en imidazoles como en bencimidazoles, el protón enlazado al nitrógeno en la posición 1 es suficientemente ácido para ser removido por una base fuerte, como NaH o n-BuLi, procedimiento útil en la generación de aniones, que pueden emplearse como nucleófilos en reacciones de sustitución nucleofílica (Fig. 1.9).^{39, 41}

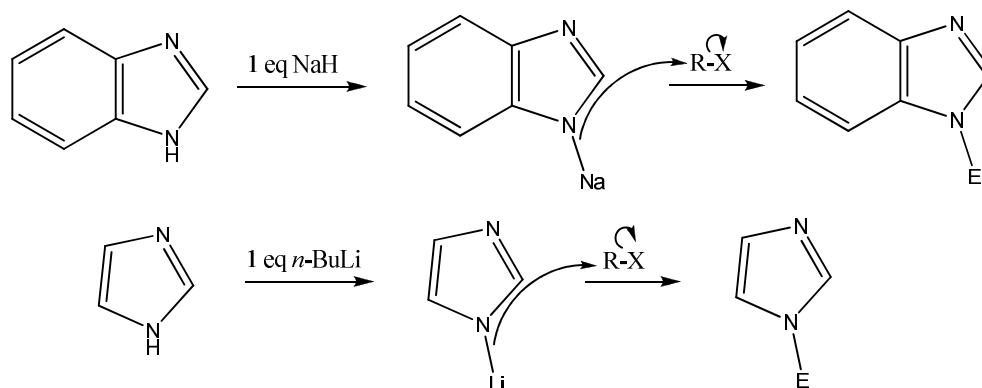


Figura 1.9. Formación de aniones y su uso en reacciones de sustitución nucleofílica.

Una reacción particular de S_N2 es la apertura de oxiranos por la acción de un nucleófilo⁴². La tensión anular en estos sistemas heterocíclicos es tal que pueden llevar a cabo reacciones como la ilustrada a continuación³⁹:

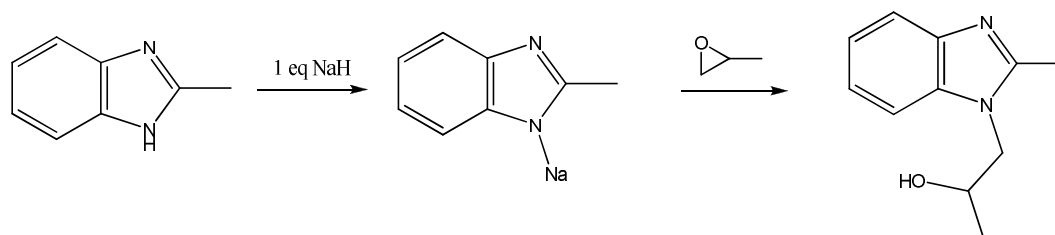


Figura 1.10. Apertura nucleofílica de oxiranos.

Dicha reacción es de especial interés ya que será empleada en el presente trabajo en la síntesis de compuestos derivados de la apertura del óxido de propileno (Fig. 1.10)

1.7. Sustitución nucleofílica en piridinas

Las piridinas (azinas) son heterociclos aromáticos de 6 miembros, estructuralmente comparables con el benceno, aunque su química se ve fuertemente influida por la presencia de un átomo de nitrógeno, más electronegativo que el carbono y con un par libre de electrones que les confiere a estos compuestos un carácter básico³⁹.

En contraste con el benceno, las piridinas requieren de condiciones enérgicas para llevar a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática, debido a la desactivación que el átomo de nitrógeno ejerce sobre el anillo. Por otro lado, las reacciones de sustitución nucleofílica aromática ocurren con mayor facilidad⁴¹, de modo que un grupo saliente X en posiciones 2, 4 ó 6 puede ser sustituido por un nucleófilo sin necesidad de contar con sustituyentes electroattractores^{39, 41}. El mecanismo por el cual ocurre este proceso se ilustra en la figura 1.11.

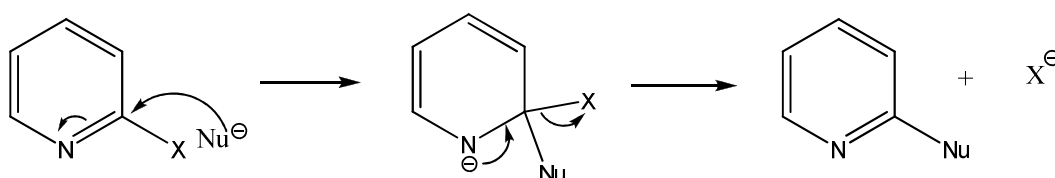


Figura 1.11. Mecanismo de sustitución nucleofílica en piridinas.

Con nucleófilos suficientemente fuertes, como el ion amiduro (NH_2^-), esta reacción ocurre incluso en ausencia de un grupo saliente típico, desplazando un ion hidruro en el proceso (reacción de Chichibabin)³⁹.

2. JUSTIFICACIÓN

En el tratamiento de las ectoparasitosis del ganado, específicamente la debida a las garrapatas, el uso de compuestos derivados del bencimidazol y el imidazol ha sido poco estudiado (enfocándose el desarrollo actual de derivados de estos hacia el tratamiento de endoparasitosis, principalmente contra helmintos y protozoarios), a pesar de conocerse su actividad biológica como antiparasitarios dada su acción sobre la β -tubulina. Su semejanza con biomoléculas clave en distintos procesos metabólicos (dado el parecido estructural entre los bencimidazoles y las bases púricas, y entre los imidazoles y el aminoácido histidina) los hace sujetos de estudio interesantes en busca de compuestos activos contra estos artrópodos. Las piridinas, por su parte, han sido empleadas como precursores de productos agroquímicos y se pretende buscar una familia de compuestos que, conteniendo a los heterociclos antes mencionados, presente actividad ixodicida.

3. HIPÓTESIS

Será posible llevar a cabo la 2,6-disustitución en piridinas, y los productos de esta síntesis pueden presentar actividad antiparasitaria debido a las características de los grupos imidazol y bencimidazol sustituyentes, con una probable aportación del heterociclo de piridina.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Obtener piridinas 2,6-disustituidas con posible actividad antiparasitaria, específicamente contra la garrapata *Rhipicephalus*

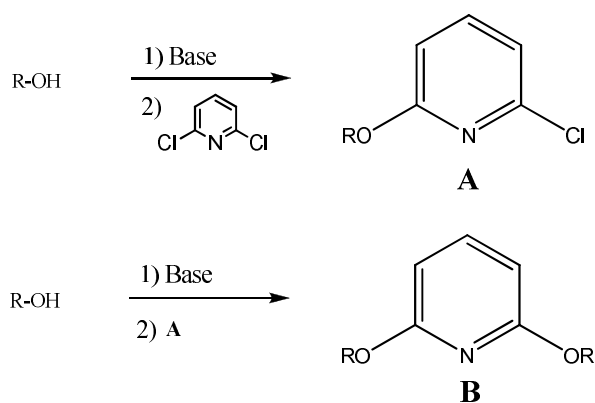
(Boophilus) microplus, así como conocer la actividad biológica de los compuestos conteniendo piridina e imidazol o bencimidazol en su estructura.

4.2 Objetivos particulares

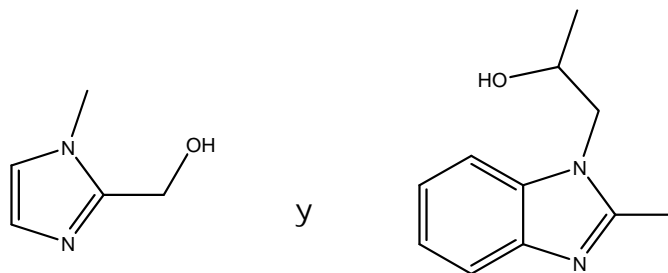
- Sintetizar, purificar y caracterizar las piridinas 2,6-disustituidas:
 - 2-cloro-6-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina (3)
 - 2,6-bis((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina (4)
 - 1-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-metilbencimidazol (7)
 - Dicloruro de bis(N,N'-(4-(dimetilamino)(piridin-2,6-diil)))piridinio (8)
- Evaluar la posibilidad de crear un método general de obtención de dichos compuestos.
- Obtener y caracterizar el derivado de piridina de cadena abierta:
 - N¹,N²-bis(piridin-3-metilen)etilen-1,2-diamina (11).

5. DISEÑO DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos objetivo se planearon considerando la reactividad de las piridinas frente a nucleófilos. Bajo esta premisa, se decidió sintetizar alcoholes derivados de imidazol y bencimidazol, capaces de llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica sobre la 2,6-dicloropiridina, buscando las condiciones experimentales que permitan la obtención de dichos producto, ya sean del tipo del compuesto A, con sustituyentes alcóxido y cloro en posiciones 2 y 6 respectivamente, o del tipo B, disustituido en 2 y 6 por el nucleófilo empleado:

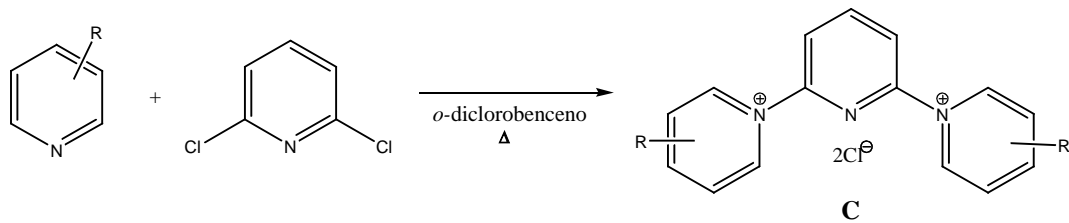


Donde R-OH representa a los alcoholes:

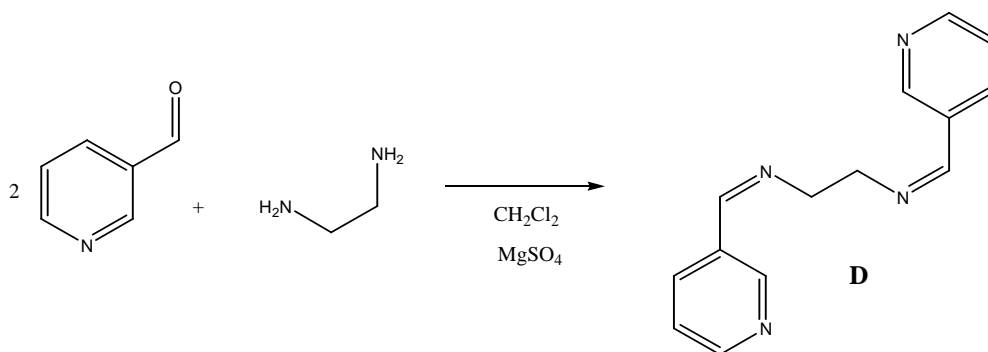


Como parte del estudio de la síntesis de piridinas 2,6-disustituidas por compuestos derivados de heterociclos, se planteó

también el uso de piridinas como nucleófilos neutros^{39, 43, 44}, en busca de estructuras del tipo C.



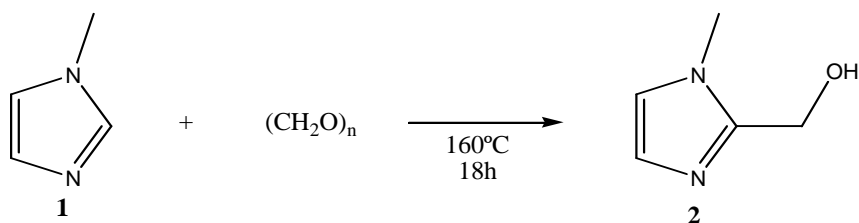
Adicionalmente, se buscó sintetizar un compuesto análogo al amitraz, conteniendo piridinas en su estructura. En esta síntesis particular, la reactividad de interés consiste en la formación de iminas a partir de la condensación entre aminas y aldehídos. El compuesto objetivo es la diimina D.



6. PARTE EXPERIMENTAL

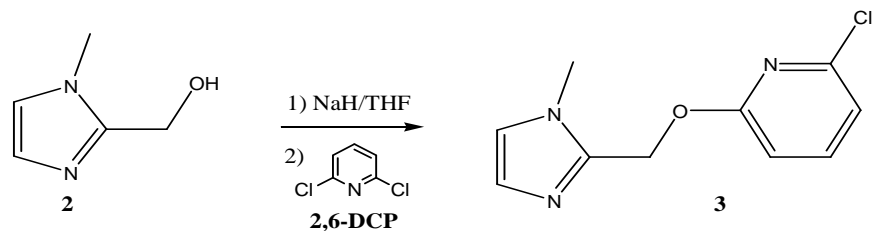
6.1. Procedimientos sintéticos

6.1.1. (1-metilimidazol-2-il)metanol⁴⁵ (2)



Se mezclaron 7.5 mL (91.463 mmol) de 1-metilimidazol (1) con 2.8626 g (95.42 mmol) de p-formaldehído dentro de una ampollita de vidrio. La mezcla se introdujo en una estufa precalentada a 160°C y se mantuvo en dichas condiciones por 18 horas. Transcurrido ese tiempo, se dejó alcanzar la temperatura ambiente, cristalizando así un producto marrón, que se lavó con MeOH, Et₂O y hexano en porciones de 5, 10 y 10 mL, respectivamente. El lavado se repitió, obteniéndose un sólido blanco que se recrystalizó de AcOEt. Se obtuvieron 6.7751 g (60.422 mmol), correspondientes a un 66.1% de rendimiento, de un compuesto cristalino blanco, con punto de fusión de 110-112°C.

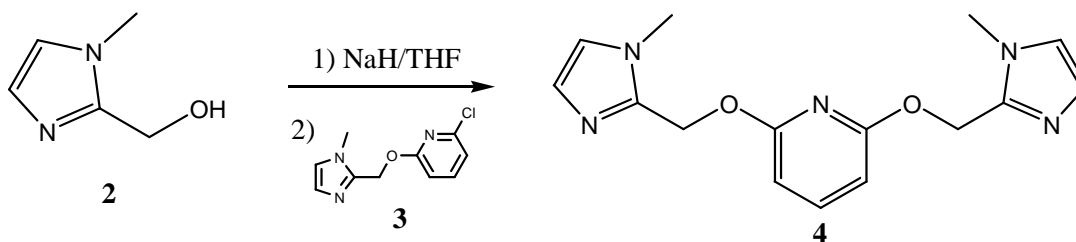
6.1.2. 2-cloro-6-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina (3)



Se mezclaron 2.9865 g (26.634 mmol) de (2) con 4.0456 g (42.141 mmol) de NaH al 25% en un matraz bola de 150 mL y se adicionaron lentamente 75 mL de THF seco. El sistema se purgó, se sometió a agitación, calentamiento y se introdujo atmósfera de N₂. Tras 15 minutos

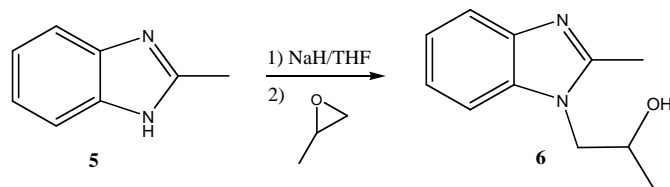
de reflujo, se adicionaron 3.3481 g (23.915 mmol) de 2,6-dicloropiridina (2,6-DCP). Tras 18 horas, la reacción se detuvo adicionando 100 mL de agua. La mezcla se extrajo con AcOEt (3x150 mL). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente al vacío. Se obtuvo un aceite color café, que solidificó durante la noche. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución CHCl₃/MeOH 95:5, para posterior recrystalización del sólido en agua destilada. Se obtuvieron 3.3481 g (14.97 mmol) de producto, equivalente a un 62.6% de rendimiento. El producto puro es un sólido blanco, cristalino, con un intervalo de fusión de 48-50°C.

6.1.3. 2,6-bis((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina (4)



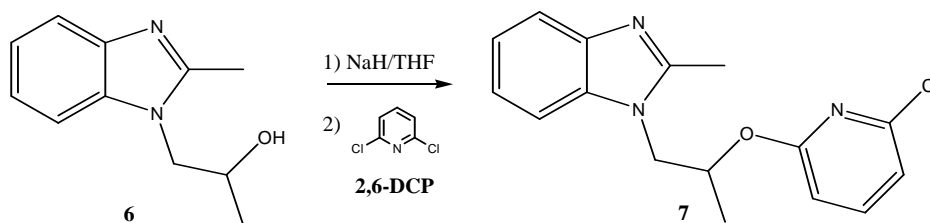
Se mezclaron 0.2590 g (2.310 mmol) de (2) con 1.2056 g (12.558 mmol) de NaH al 25% en un matraz bola de 100 mL y se adicionaron lentamente 30 mL de THF seco. El sistema se purgó, se sometió a agitación, calentamiento y se introdujo atmósfera de N₂. Tras 15 minutos de reflujo, se adicionaron 0.5127 g (2.292 mmol) de (3). Transcurridas 96 horas, la reacción se detuvo adicionando 100 mL de agua. La mezcla se extrajo con AcOEt (5x50 mL). Los extractos orgánicos se reunieron, secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente al vacío. Se obtuvo un aceite amarillo, que posteriormente solidificó. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna de con un sistema de elución CHCl₃/MeOH 95:5. Se obtuvieron 0.2641 g (0.882 mmol) equivalente a un 38.5% de rendimiento, de un líquido amarillo translúcido, muy viscoso, que solidificó durante la noche. El producto puro es un sólido amarillo, cristalino, con un punto de fusión de 48-52°C.

6.1.4. 1-(2-metilbencimidazol-1-il)propan-2-ol (6)



Se colocaron 2.4561 g (18.584 mmol) de 2-metilbencimidazol (5) en un matraz bola de 500 mL. Se adicionaron entonces 3.8712 g (40.325 mmol) de NaH al 25%. El sistema se evacuó y se introdujo atmósfera de N₂. Se adicionaron entonces 150 mL de THF seco y se sometió la mezcla a agitación por media hora. Transcurrido este tiempo, se agregaron 5 mL (71.428 mmol) de óxido de propileno y el sistema se calentó a reflujo. Se realizaron adiciones posteriores de 5 mL de óxido de propileno transcurridas 1, 15, 18, 21 y 36 horas desde el inicio del calentamiento. Tras 2 días, la mezcla se dejó enfriar y se detuvo la reacción con agua. Se extrajo entonces con AcOEt (4x75 mL), se reunieron entonces los extractos, que se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se lavó con CHCl₃ frío y se filtró al vacío, obteniéndose de esta manera 1.6565 g (8.707 mmol, 47% de rendimiento) de un sólido cristalino blanco, con punto de fusión de 178-181°C, que no requirió mayor purificación.

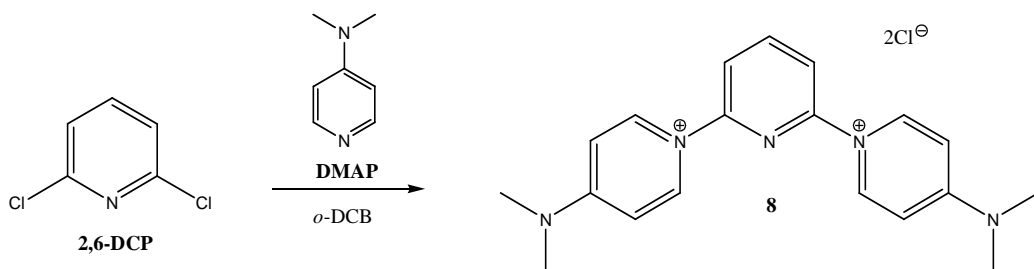
6.1.5. 1-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-metilbencimidazol (7)



Se suspendieron 1.0606 g (5.575 mmol) del bencimidazol (6) en 50 mL de THF seco; se adicionaron 2.4704 g (25.733 mmol) de NaH al 25% a la mezcla y se sometió a agitación por 2 horas. En otro matraz, se disolvieron 1.0488 g (7.087 mmol) de (2,6-DCP) en 50 mL de THF. Ambos

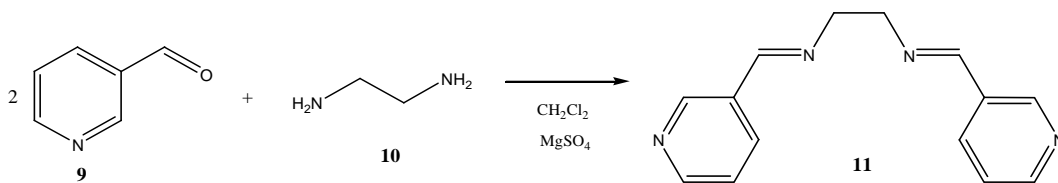
matraces se evacuaron y se introdujo atmósfera de N₂. La suspensión del alcóxido se adicionó gota a gota a la 2,6-DCP y se dejó reaccionar, con agitación a temperatura ambiente, por 24 horas. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con AcOEt (3x100 mL). Los extractos orgánicos se reunieron, secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron al vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna, con un sistema de elución CH₂Cl₂:MeOH (99.5:0.5). Se obtuvieron 1.2702 g (4.209 mmol, 76% de rendimiento) de un sólido blanco con punto de fusión 77-78°C.

6.1.6. Dicloruro de bis(N,N'-(4-(dimetilamino)(piridin-2,6-diil))piridinio^{43, 44} (8)



En un matraz bola de 100 mL, se colocaron 0.9100 g (7.448 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 0.5366 g (3.626 mmol) de 2,6-DCP y se disolvieron en la mínima cantidad de o-diclorobenceno (o-DCB). La mezcla se llevó a ebullición por dos horas, formándose un precipitado grisáceo. Éste se filtró, se lavó con acetona y se secó al vacío, obteniéndose 0.9560 g (2.437 mmol, rendimiento 67.2%) de un sólido blanco, que descompone al calentamiento arriba de 240°C.

6.1.7. N¹,N²-bis(piridin-3-ilmetilen)etilen-1,2-diamina (11)



Se colocaron en una ampolleta de vidrio 0.4998 g (4.666 mmol) de 3-piridincarboxaldehído (9), 0.1400 g (2.335 mmol) de

etilendiamina (10), 1.1219 g de MgSO_4 y 5 mL de MeOH. Se selló la ampolleta y se sometió a calentamiento en estufa, a 88°C por 48 horas. La mezcla resultante se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación al vacío. El producto se recrystalizó de una mezcla de hexano/AcOEt, obteniéndose así 0.3129 g (1.313 mmol, 56% de rendimiento) de un sólido cristalino amarillo, con punto de fusión de $86-88^\circ\text{C}$.

6.2. Instrumentación y materias primas

La masa de las sustancias se determinó en una balanza analítica APX-100 de la casa Denver Instruments[®].

Para efectuar las reacciones a temperatura constante, se empleó una parrilla RH-KT/C con agitación magnética, marca IKA[®].

La evaporación de disolventes se realizó a presión reducida por medio de un rotoevaporador Büchi-R-210 adaptado a una bomba de vacío de la misma marca, modelo V-700 y un condensador conectado a un dedo frío enfriado por un refrigerante en espiral Cole Parmer[®] modelo C1283-60.

El punto de fusión de los productos e intermediarios se determinó en un aparato Mel-Temp[®], de la casa Electrothermal, empleando capilares de vidrio, y no están corregidos.

El análisis espectroscópico fue llevado a cabo en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) en la sección de posgrado de la Facultad de Química.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo FITR-1605, en pastilla de KBr. La frecuencia de las señales se reporta en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H y ^{13}C) se realizaron en espectrómetros Varian modelo Unity Inova 300 Autosuitable con frecuencias de 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los disolventes deuterados empleados fueron CDCl_3 , DMSO-d_6 , CD_3OD y D_2O , obtenidos de la casa Aldrich. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz. Los símbolos correspondientes a la multiplicidad de las señales son: s = singulete, d = doblete, dd = doble de dobles, t = triplete, m = multiplete.

Los espectros de masas (EM) se realizaron por introducción directa en un espectrómetro de masas Thermo-Electron modelo Trace GC Ultra. Las técnicas de ionización empleadas fueron impacto electrónico y bombardeo con átomos rápidos (FAB), con detección de iones positivos.

Las materias primas y reactivos empleados fueron obtenidos de la casa Aldrich, mientras que los disolventes provienen de J.T. Baker, excepto el CH_2Cl_2 , producido por Reasol[®].

La purificación de los productos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna flash, empleando gel de sílice Merck[®] 60 (230-400 mallas).

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina, CCF, utilizando placas de aluminio Alugram[®] SIL G/UV₂₅₄ con sílice como fase estacionaria e indicador fluorescente de UV₂₅₄, de la marca Machere-Nagel.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la presente sección se incluye el análisis de las rutas sintéticas empleadas en el proyecto, así como el estudio espectroscópico y espectrométrico de los compuestos e intermediarios obtenidos.

7.1. Síntesis y propiedades físicas de los productos obtenidos

En la Tabla 7.1 se presentan los rendimientos y propiedades físicas de los compuestos sintetizados. El análisis detallado de los métodos de obtención y caracterización de dichos productos se realiza en las secciones posteriores.

Tabla 7.1. Rendimientos y propiedades físicas de los productos finales

No.	PM	Estado Físico	Rendimiento (%)	P.f. (°C)
1	223.66	Sólido blanco	62.6	48-50
2	299.33	Sólido amarillo	38.5	48-52
3	301.77	Sólido blanco	76	77-78
4	392.33	Sólido gris	67.2	Descompone
5	238.29	Sólido amarillo	56	86-88

7.1.1. Síntesis del compuesto 2 y obtención del producto 3

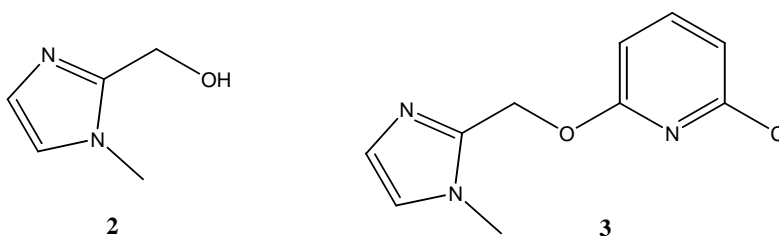


Figura 7.1-. Estructura de los compuestos 2 y 3.

El método planteado inicialmente para la síntesis del intermediario 2 consistía en una reacción de formilación seguida

de una reducción del aldehído formado, 1a, para obtener así el alcohol primario correspondiente (Fig. 7.2); sin embargo, la purificación del aldehído generado y la reducción del mismo, traían consigo pérdidas, afectando el rendimiento global.

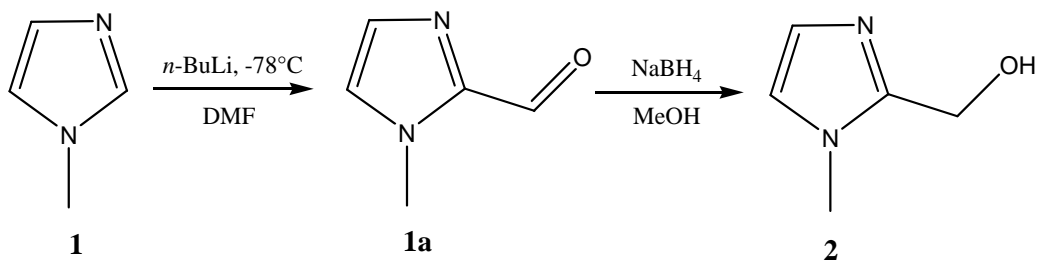


Figura 7.2. Secuencia sintética estudiada para la obtención del intermediario 2

La metodología elegida posteriormente para la síntesis del compuesto 2, (reacción entre p-formaldehído y 1-metilimidazol a 160°C)⁴⁵ resultó ser un proceso más eficiente que el anterior (formilación del 1-metilimidazol y posterior reducción del aldehído formado), dado que el producto buscado es obtenido en un solo paso, con buen rendimiento, sin uso de disolventes y sin subproductos.

En la obtención del producto 3 (Fig. 7.1), se eligió THF como disolvente polar aprótico, para llevar a cabo la $\text{S}_{\text{N}}\text{A}$ sobre la 2,6-dicloropiridina, previa generación in situ del nucleófilo empleando NaH como base, obteniéndose así el compuesto buscado. Dicho rendimiento puede mejorarse incrementando el tiempo de reacción. También pueden probarse otros disolventes, como DMF y 1,4-dioxano.

7.1.2. Síntesis del producto 4

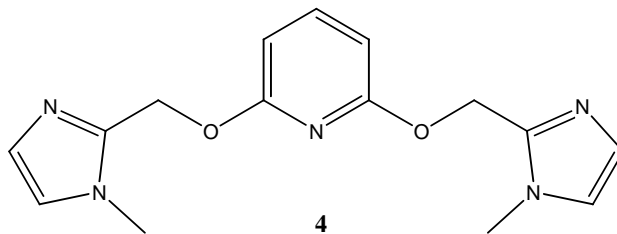


Figura 7.3. Estructura del producto 4

Para la obtención del compuesto 4 (Fig. 7.3), se decidió emplear las mismas condiciones de reacción utilizadas anteriormente para la síntesis del producto 3, incrementando el tiempo de reacción, dada la ya reportada dificultad para realizar más de una sustitución en cloropiridinas.^{43, 44} La reacción se monitoreó por CCF, y se detuvo cuando no hubo cambio evidente. El rendimiento fue de 38.5%, recuperándose principalmente materias primas. A pesar de esto, se obtuvo suficiente producto puro para realizar la caracterización y enviar a pruebas biológicas.

7.1.3. Síntesis del compuesto 6 y obtención del producto 7

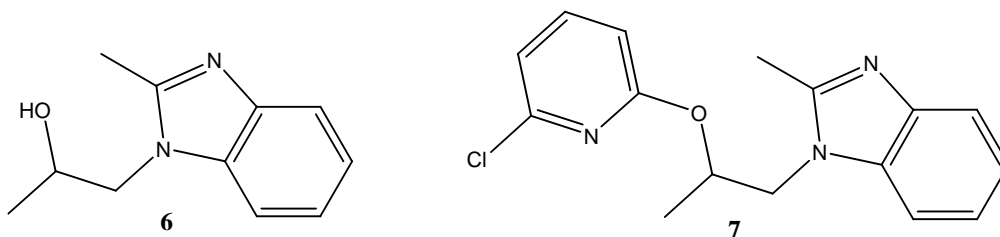


Figura 7.4-. Estructura de los compuestos 6 y 7.

Para la obtención del nucleófilo empleado en la síntesis del siguiente producto, se decidió llevar a cabo la apertura de un oxirano (óxido de propileno) por medio de la base conjugada del 2-metilbencimidazol, generada in situ por la reacción entre dicho compuesto y NaH. En la tabla 7.2 se muestran las condiciones de reacción estudiadas para lograr la síntesis del intermediario 6 (Fig. 7.4):

Tabla 7.2.- Condiciones de reacción para la síntesis del compuesto 6.

Base	Disolvente	Condiciones	Resultados
K ₂ CO ₃	DMF	T _{ambiente}	Materias Primas
NaH	THF	T _{ambiente}	Materias Primas
		Reflujo	Materias Primas
		Reflujo y Varias Adiciones	Producto deseado
	DMF	T _{ambiente}	Materias Primas
	1,4-dioxano	T _{ambiente}	Materias Primas
n-BuLi	THF	T _{ambiente}	Descomposición
t-BuLi	THF	T _{ambiente}	Descomposición
KOH	(CH ₃) ₂ CO	T _{ambiente}	Materias Primas

Resulta interesante notar las condiciones estudiadas que no llevaron a un resultado satisfactorio. Se emplearon desde bases de fuerza media como el K₂CO₃ hasta bases fuertes como el t-BuLi, sin obtención del producto buscado. Esta parte del estudio se llevó a cabo a temperatura ambiente. Se decidió entonces emplear el calentamiento a reflujo para proporcionar al sistema la energía necesaria para lograr la apertura del epóxido, utilizando THF como disolvente y NaH como base. No se obtuvo el producto en primera instancia, pero dado el bajo punto de ebullición del óxido de propileno (34°C), se decidió repetir el experimento con adiciones regulares de oxirano, llegando de esta manera al compuesto buscado.

Para realizar la síntesis del producto 7 (Fig. 7.4), se eligió THF como disolvente y NaH como base para la generación del alcóxido correspondiente. Para evitar cualquier posibilidad de disustitución, una vez obtenida la suspensión de la sal de sodio del alcohol de interés, se agregó gota a gota a una disolución de 2,6-DCP en THF seco, sometida a agitación bajo atmósfera de N₂. La reacción procedió a temperatura ambiente, sin generación de subproductos.

7.1.4. Síntesis del producto 8^{43, 44}

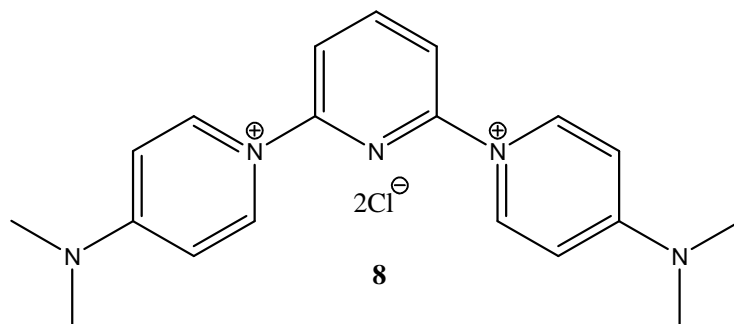


Figura 7.5. Estructura del producto 8.

Se planeó llevar a cabo una reacción en la cual los átomos de cloro en las posiciones 2 y 6 de la 2,6-DCP fuesen sustituidas por un nucleófilo heterocíclico. Para facilitar las S_NA 's subsecuentes se decidió utilizar una especie como la 4-dimetilaminopiridina (DMAP), un nucleófilo neutro que, una vez lograda la sustitución, adquiere carga positiva al donar su par libre de electrones. (Fig. 7.6).

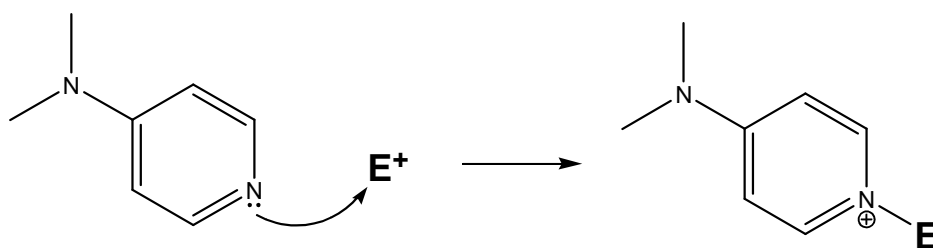


Figura 7.6. Reacción entre la DMAP y un electrófilo, representado por E^+ .

Para lograr esto, se colocaron las materias primas en un matraz bola de 150 mL bajo atmósfera de N_2 y se disolvieron en la mínima cantidad de o-diclorobenceno y la mezcla se llevó a reflujo por dos horas. Se eligió un disolvente de alto punto de ebullición (o-diclorobenceno, p. eb. = $180^\circ C$) para lograr un calentamiento a alta temperatura y poder así proporcionar al sistema la energía suficiente para que la reacción proceda.

El producto obtenido (Fig. 7.5) fue un sólido gris, muy puro, con buen rendimiento y un tiempo corto de reacción.

7.1.5. Síntesis del producto 11

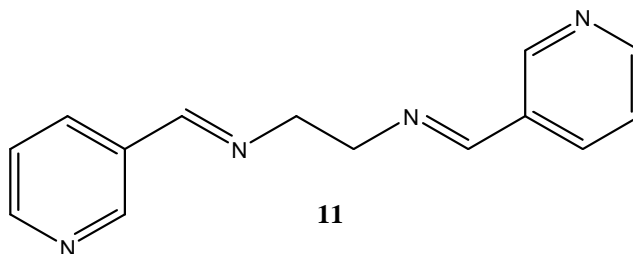


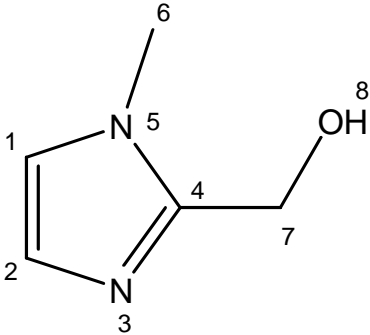
Figura 7.7.- Estructura de la diimina 11, de estructura análoga al amitraz.

Para la síntesis de la diimina 11 (Fig. 7.7), se planteó la obtención de un compuesto con semejanza al amitraz, sustituyendo al núcleo de formamidina por etilendiimina y conteniendo piridinas en su estructura. Para ello se empleó nicotinaldehído, derivado de piridina, para su condensación con etilendiamina. La reacción procedió suavemente, con un rendimiento que podría mejorarse empleando condiciones más energéticas, como reflujo en tolueno con trampa de Dean-Stark, para la remoción del agua generada.

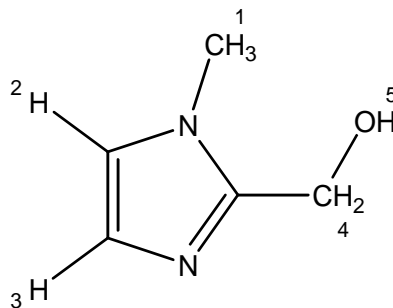
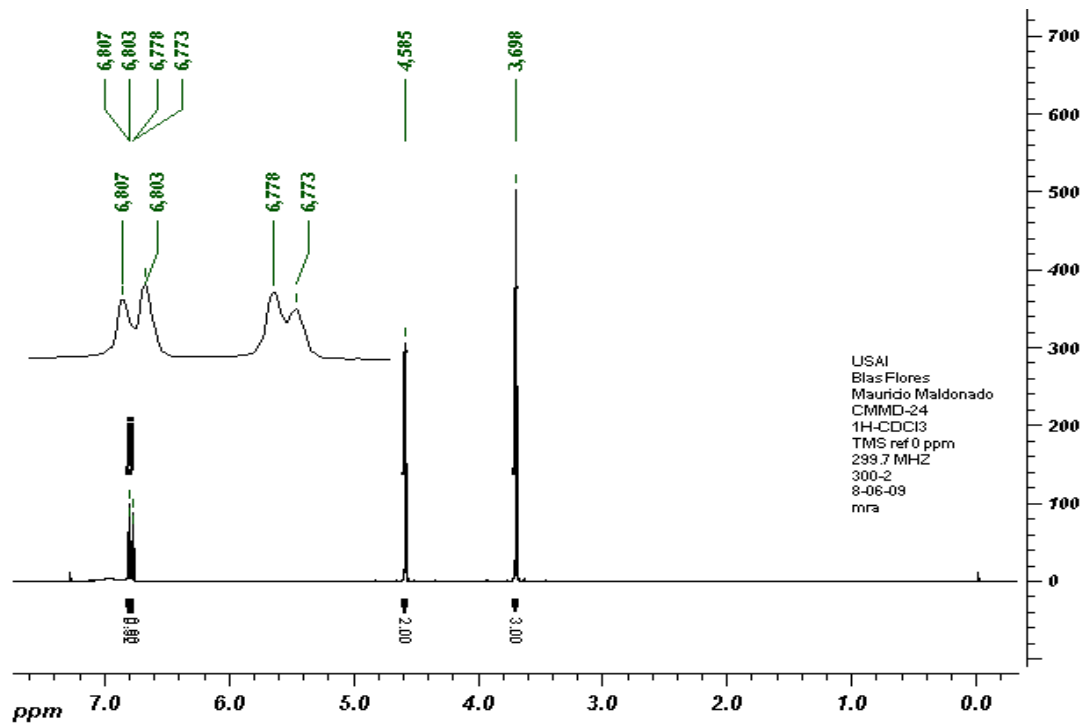
7.2. Datos espectroscópicos de productos e intermediarios

A continuación se tabulan los resultados del análisis espectroscópico de los compuestos obtenidos. Las señales, asignaciones y espectros de las mismas están contenidas en este apartado, junto a una descripción de los puntos más relevantes de cada estudio. La numeración en las estructuras es arbitraria, con fines puramente ilustrativos.

7.2.1. Análisis espectroscópico conjunto del intermediario 2

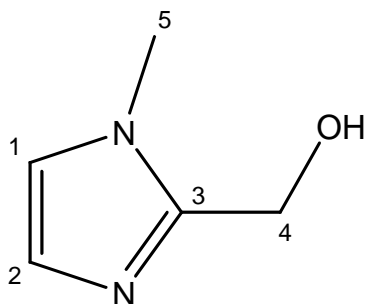
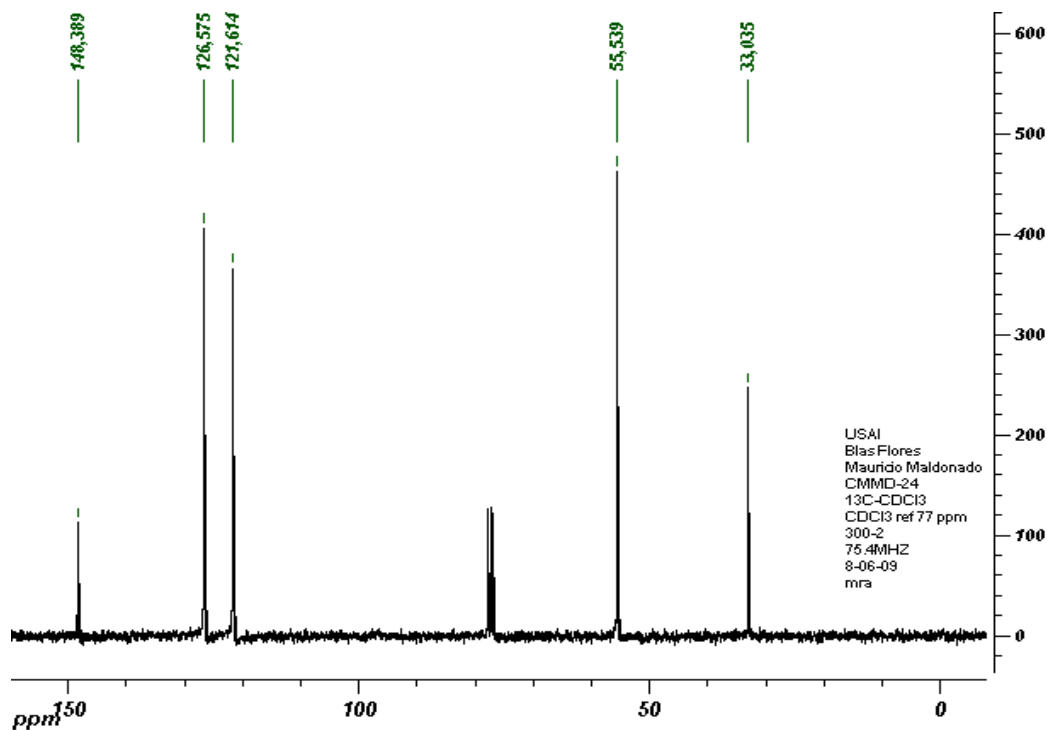
ESTRUCTURA	SEÑALES
	IR (KBr) en cm^{-1} : 3137.57, 3115.94, 2825.54, 1697.04, 1600.37, 1533.32, 1146.54
	EM: (IE) m/z (int. %): (M^+) 112 (100%)
	^1H -RMN (CDCl_3 , 299.7 MHz, $[\delta]=\text{ppm}$): 3.698 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C6}$), 4.585 (s, 2H, $\text{H}_2\text{-C7}$), 6.775 (d, 1H, H-C1, $J = 1.3$ Hz), 6.804 (d, 1H, H-C2, $J = 1.3$ Hz)
	^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz, $[\delta]=\text{ppm}$): 33.035 (C6), 55.539 (C7), 121.614 (C1), 126.575 (C2), 148.389 (C4)

7.2.1.1. Espectro de ^1H -RMN del intermediario 2



El presente espectro muestra claramente las señales esperadas para el compuesto estudiado, con 2 protones aromáticos no equivalentes, 2 tipos de hidrógenos alifáticos y uno debido al grupo hidroxilo, intercambiable con D_2O , que no se aprecia en el presente espectro. La señal alrededor de 7.2 ppm es debida al CDCl_3 usado como disolvente.

7.2.1.2. Espectro de ^{13}C -RMN del intermediario 2



Se observan 5 señales, correspondientes a los 5 carbonos no equivalentes, 2 alifáticos, 3 aromáticos, uno de ellos cuaternario. La señal múltiple en 77 ppm es debida al CDCl_3 empleado como disolvente.

7.2.1.3. Espectrometría de masas del intermediario 2

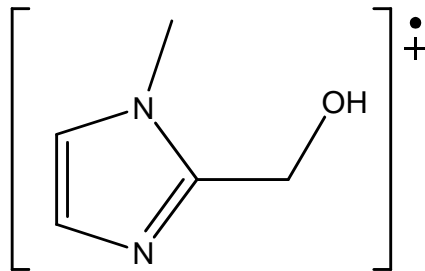
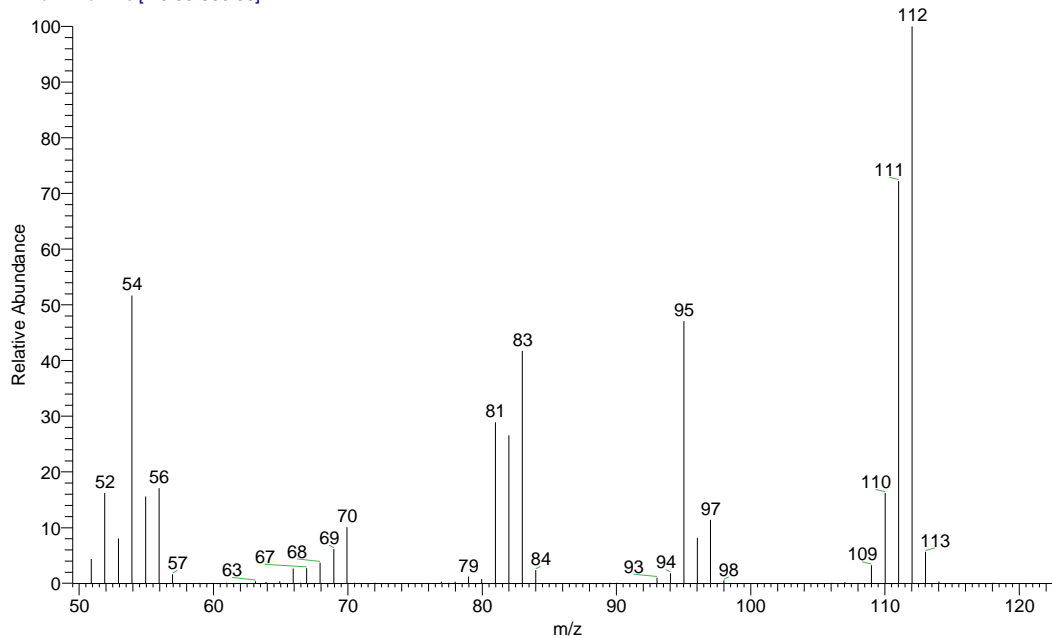
D:\Xcalibur\data\USA\ND\OT2756_1

6/23/2009 5:33:43 PM

CMMD24

OT2756_1 #1-2 RT: 0.00-0.21 AV: 2 SB: 8 0.82-2.26 NL: 2.11E7

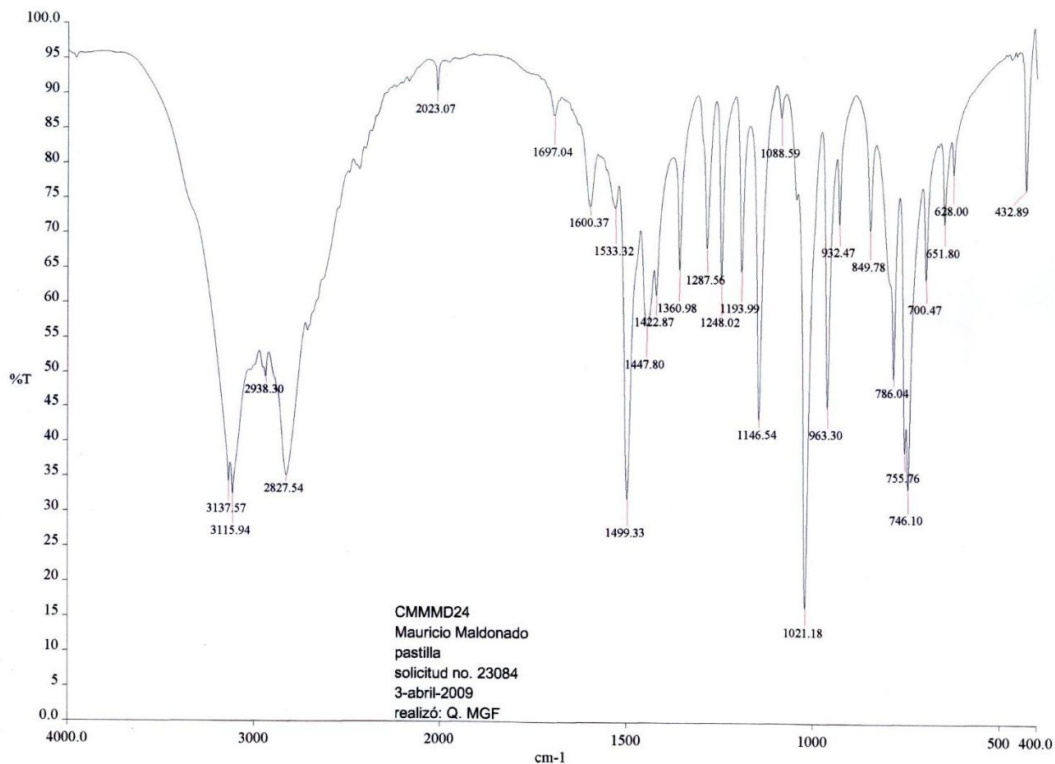
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]



m/z: 112.06

El pico base corresponde al ión molecular, observándose picos de $m/z = [M-1]^+$ por pérdida de un átomo de hidrógeno y $= [M-15]^+$ por pérdida del N-metilo. El fragmento $m/z = 81$ es debido a la pérdida de $-CH_2OH$.

7.2.1.4. Espectro de IR del intermediario 2



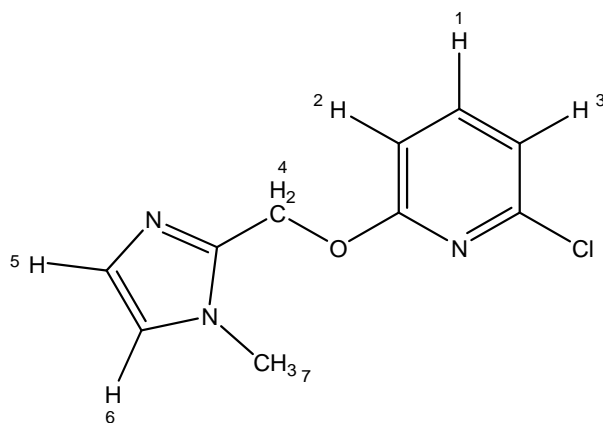
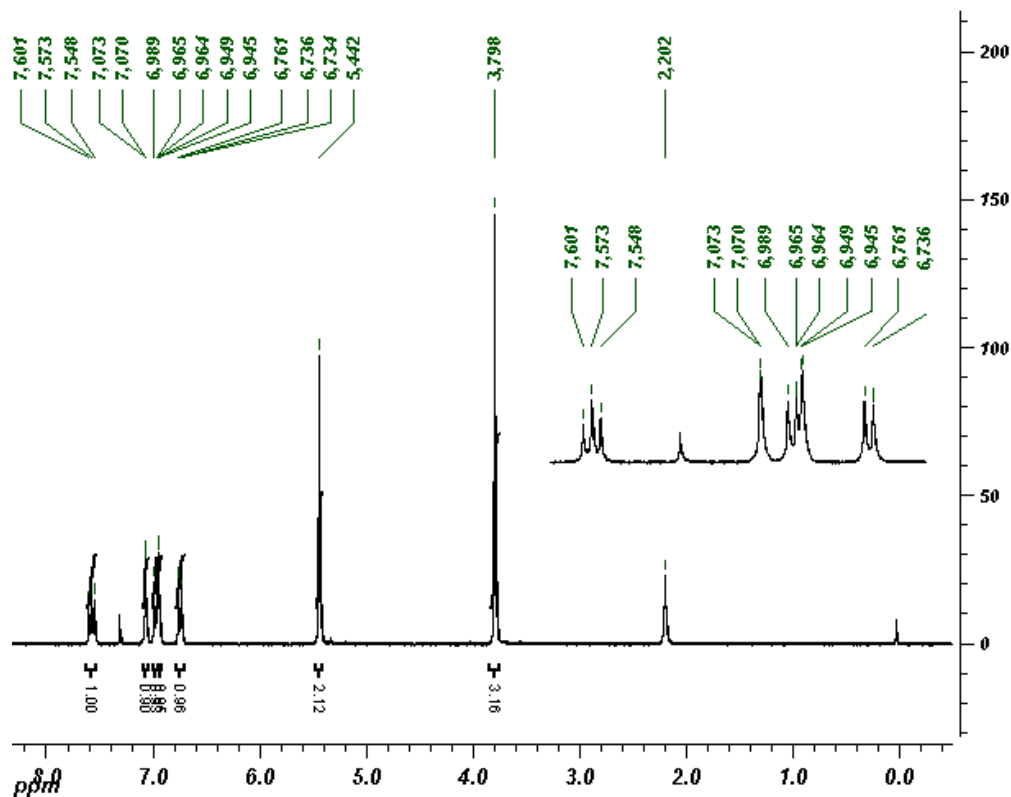
Número de Onda (cm ⁻¹)	Interpretación
3137.57, 3115.94	H's aromáticos
2825.54	Estiramientos H-C-H
1697.04, 1600.37, 1533.32	Núcleo de imidazol
1146.54	Estiramiento C-O

Si bien no aparece una banda definida correspondiente al estiramiento del enlace O-H (que probablemente se encuentra en el hombro a la izquierda de la señal en 3137.57 cm⁻¹), se identifican señales debidas al núcleo de imidazol y sus deformaciones activas en el infrarrojo, además de absorciones atribuibles a la porción alifática (Imidazol-CH₂-OH) de la molécula, que en conjunto con la aparición de vibraciones posiblemente debidas al enlace C-O y los estudios espectroscópicos complementarios, permiten concluir con la caracterización del compuesto planteado.

7.2.2. Análisis espectroscópico conjunto del producto 3

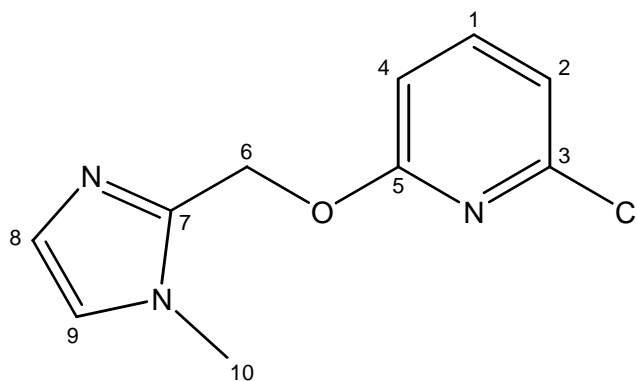
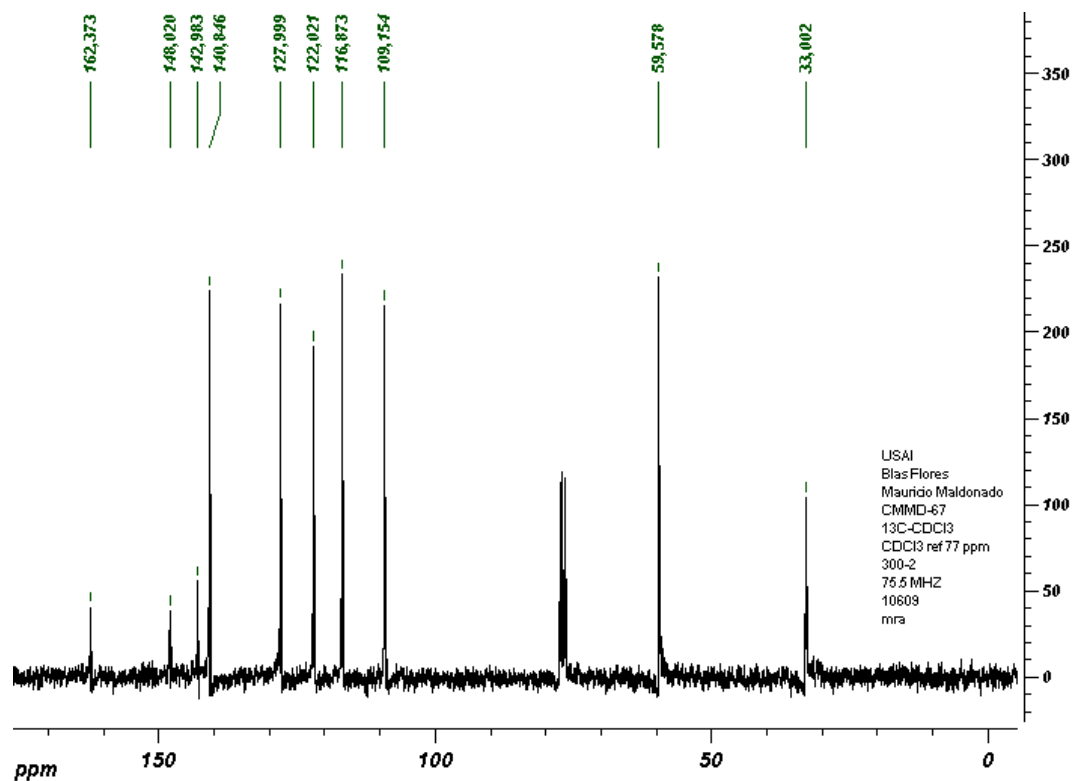
ESTRUCTURA	SEÑALES
	<p>IR (KBr) en cm^{-1}: 1158.24, 1165.54, 1459.29, 1558.78, 3095.87, 2961.12, 1077.73</p>
	<p>EM (IE) m/z (int. %): (M^+) 223 (6%), 95 (100%)</p>
	<p>^1H-RMN (CDCl_3, 300.1 MHz, $[\delta]=\text{ppm}$): 3.798 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C6}$), 5.442 (s, 2H, $\text{H}_2\text{-C7}$), 6.746 (dd, 1H, H-C14, $J_{14-13} = 8.1$ Hz, $J_{14-12} = 0.6$ Hz), 6.947 (d, 1H, H-C1, $J = 1.1$ Hz), 6.977 (dd, 1H, H-C12, $J_{12-13} = 7.5$ Hz, $J_{12-14} = 0.6$ Hz), 7.071 (d, 1H, H-C2, $J = 1.1$ Hz), 7.573 (t, 1H, H-C13, $J = 7.8$ Hz)</p>
	<p>^{13}C-RMN (CDCl_3, 75.5 MHz, $[\delta]=\text{ppm}$): 33.002 (C6), 59.578 (C7), 109.154 (C12), 116.873 (C14), 122.021 (C1), 127.999 (C2), 140.846 (C13), 142.983 (C9), 148.020 (C4), 162.373 (C11)</p>

7.2.2.1. Espectro de ^1H -RMN del producto 3



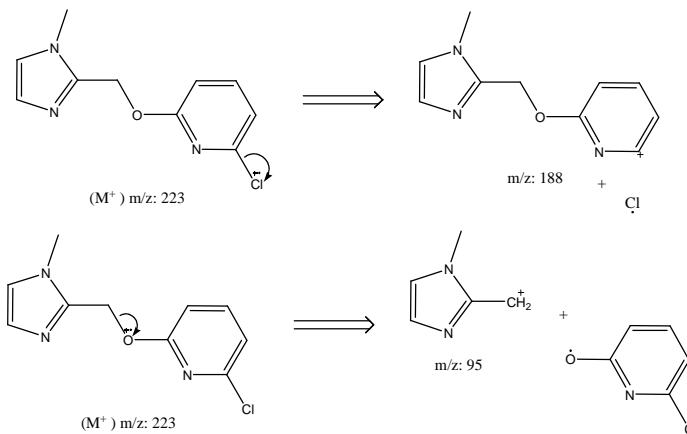
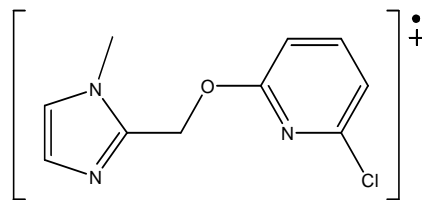
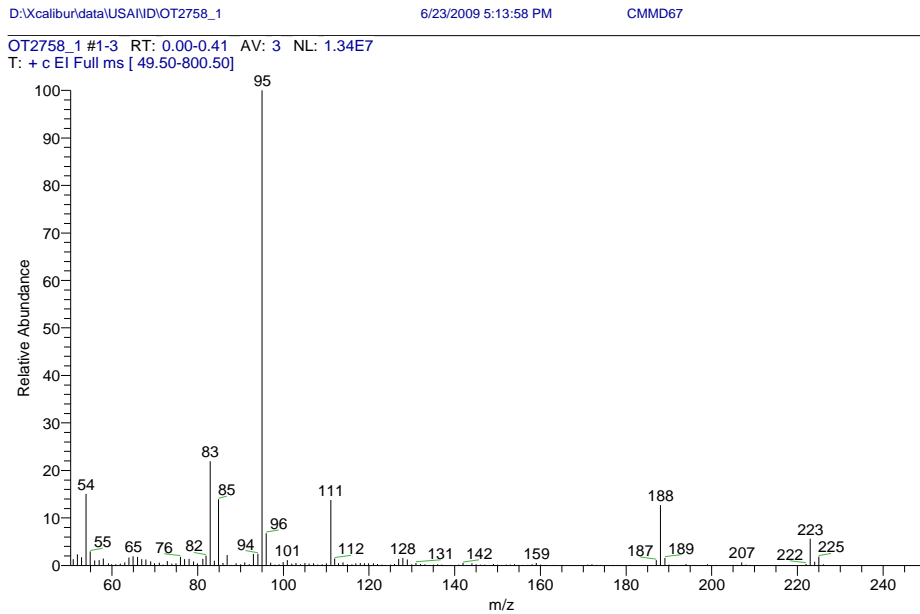
El espectro muestra clara correspondencia con la estructura del producto buscado. Las señales observadas en 2.2 y 7.3 ppm corresponden a H_2O y CDCl_3 , respectivamente. Se incluye una ampliación de la zona correspondiente a los protones aromáticos, para mayor claridad.

7.2.2.2. Espectro de ^{13}C -RMN del producto 3



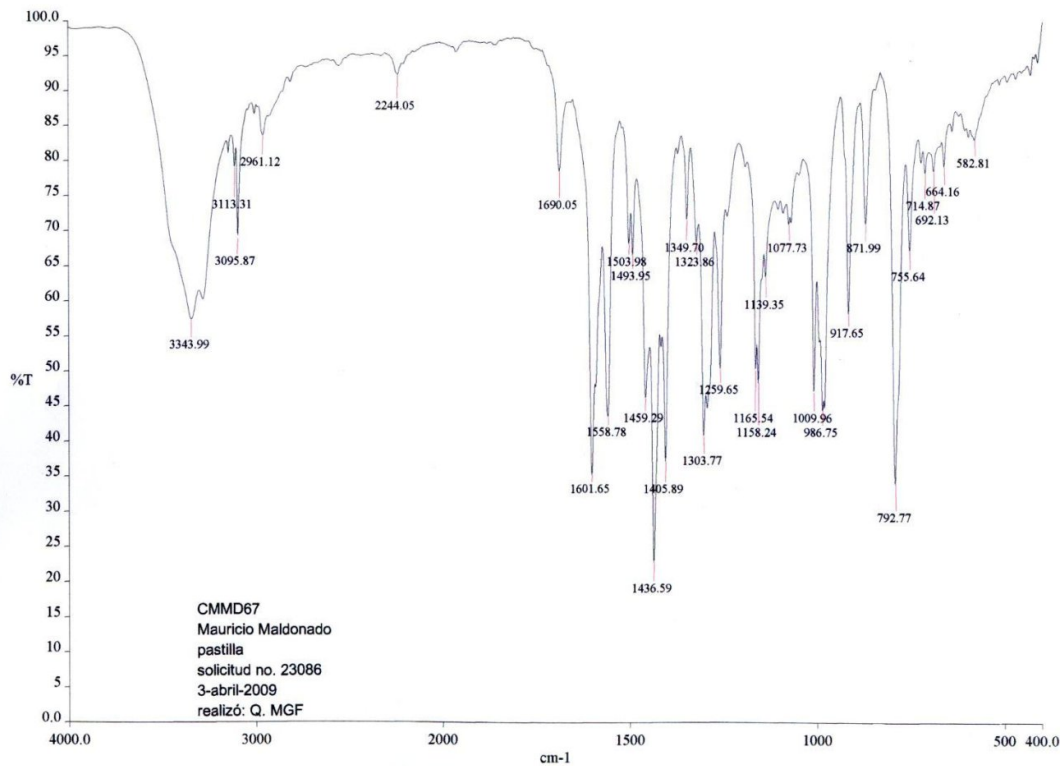
El número de señales observadas concuerda con el número de átomos de carbono no equivalentes en la molécula, cuyo desplazamiento químico es razonable de acuerdo al entorno electrónico de cada uno de ellos. Es interesante notar la intensidad relativa de los carbonos cuaternarios, típicamente menor que el resto de las señales. El triplete en 77 ppm es debido al disolvente, CDCl_3 .

7.2.2.3. Espectrometría de masas del producto 3



Los fragmentos arriba justificados, corresponden a la primera fragmentación del compuesto y a la generación del pico base, respectivamente. Nótese además el patrón isotópico característico de compuestos con Cl en su estructura (M+2).

7.2.2.4. Espectro de IR del producto 3



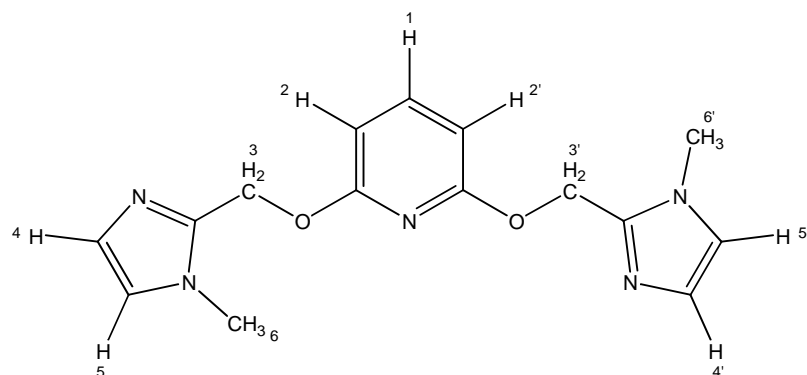
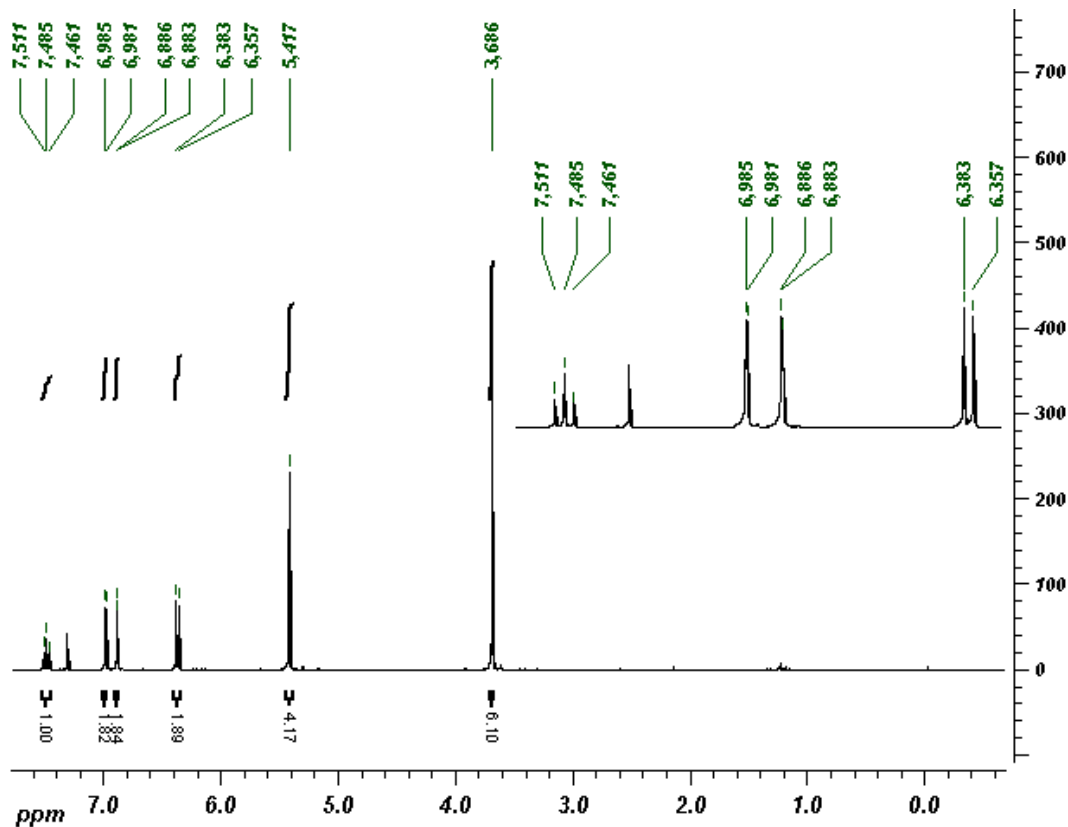
Número de Onda (cm ⁻¹)	Interpretación
1158.24, 1165.54	Estiramiento asimétrico C-O-C
1459.29, 1558.78	Anillo de Piridina
3095.87	C-H(Ar)
2961.12	-CH ₂
1077.73	Ar-Cl

El presente permite, mediante su análisis individual y en comparación con la espectroscopía de infrarrojo del compuesto 2, identificar la desaparición del hidroxilo del alcohol inicial. Considerando la presencia de bandas correspondientes a enlaces C-O-C, se confirma la formación del éter buscado. Se aprecian además bandas correspondientes a las vibraciones del núcleo de piridina.

7.2.3. Análisis espectroscópico conjunto del producto 4

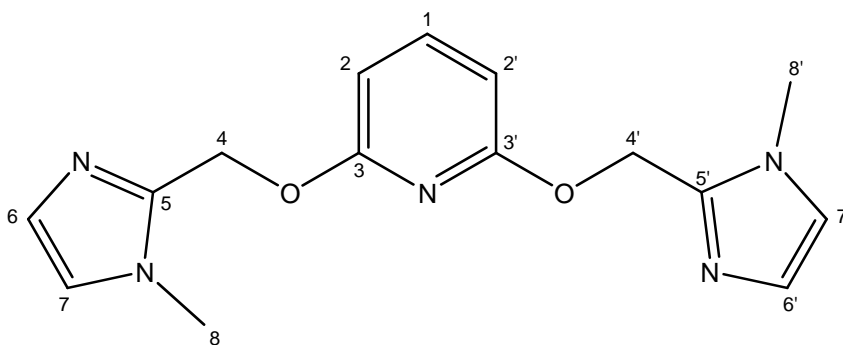
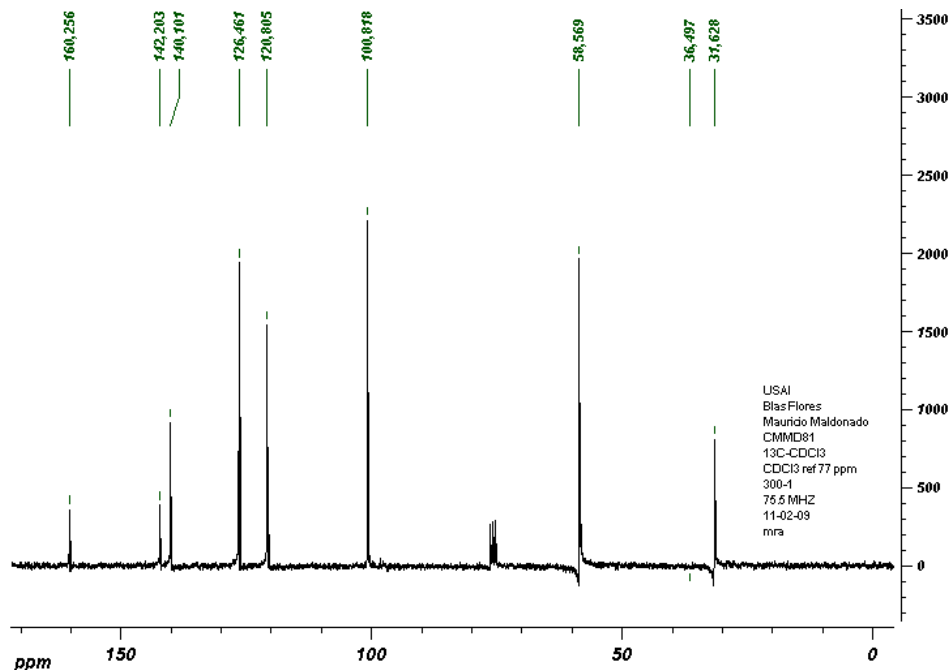
ESTRUCTURA	SEÑALES
	<p>IR (KBr) en cm^{-1}: 1158.24, 1165.54, 1465.31, 1499.83, 1572.66, 1587.91, 3091.67, 2947.90</p>
	<p>EM (IE) m/z (int. %): (M^+) 299 (4%), 189 (11%), 95 (100%).</p>
	<p>^1H-RMN (CDCl_3, 300.1 MHz, $[\delta]=\text{ppm}$): 3.686 (s, 6H, $\text{H}_3\text{-C}_6$ y $\text{H}_3\text{-C}_{22}$), 5.417 (s, 4H, $\text{H}_2\text{-C}_7$ y $\text{H}_2\text{-C}_{16}$), 6.371 (d, 2H, H-C_{12} y H-C_{14}, $J = 7.9$ Hz), 6.885 (d, 2H, H-C_1 y H-C_{20}, $J = 1.2$ Hz), 6.983 (d, 2H, H-C_{19} y H-C_2, $J = 1.2$ Hz), 7.486 (t, 1H, H-C_{13}, $J = 7.9$ Hz).</p>
	<p>^{13}C-RMN (CDCl_3, 75.5 MHz, $[\delta]=\text{ppm}$): 31.628 (C_6, C_{22}), 58.569 (C_7, C_{16}), 100.818 (C_{12}, C_{14}), 120.805 (C_1, C_{20}) 126.461 (C_2, C_{19}) 140.101 (C_{13}), 142.203 (C_4, C_{17}) 160.256 (C_9, C_{11}).</p>

7.2.3.1. Espectro de ^1H -RMN del producto 4



La presencia de un plano de simetría en la molécula hace que ésta presente protones equivalentes. El número de señales y la integración de las mismas corresponden con las esperadas para el producto, además de mostrar desplazamientos químicos congruentes. La señal alrededor de 7.25 ppm es debida al CDCl_3 empleado como disolvente.

7.2.3.2. Espectro de ^{13}C -RMN del producto 4



Se aprecia que el número de señales es menor al total de átomos de carbono, aunque hay concordancia con el número de carbonos químicamente equivalentes, como se ilustra en la molécula numerada. Los desplazamientos químicos observados son justificables de acuerdo con la estructura propuesta para el producto buscado. El triplete alrededor de 77 ppm es debido al CDCl_3 utilizado como disolvente.

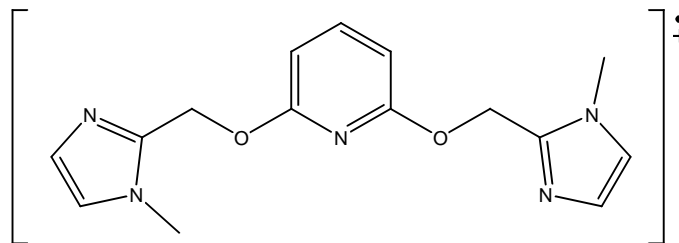
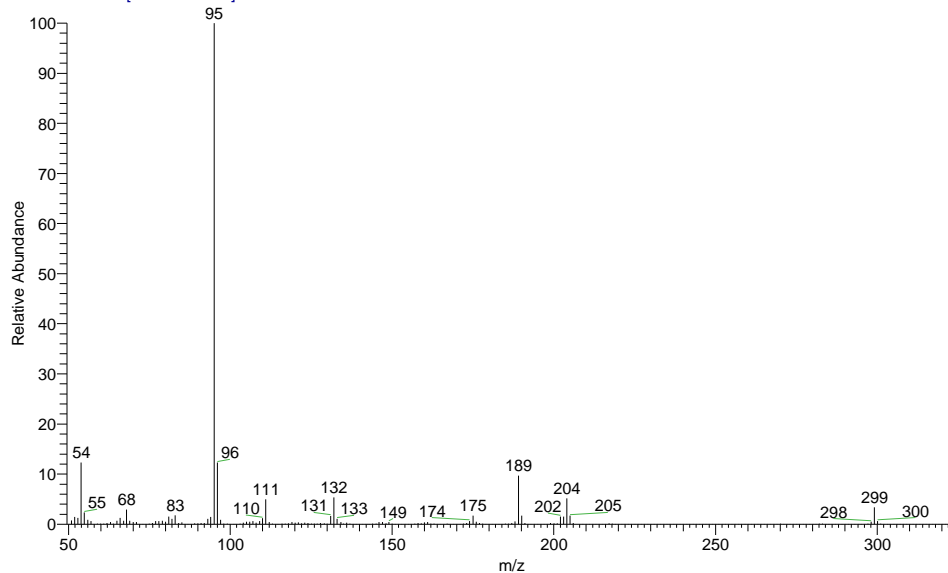
7.2.3.3. Espectrometría de masas del producto 4

D:\Xcalibur\data\USA\ND\OT2759_1

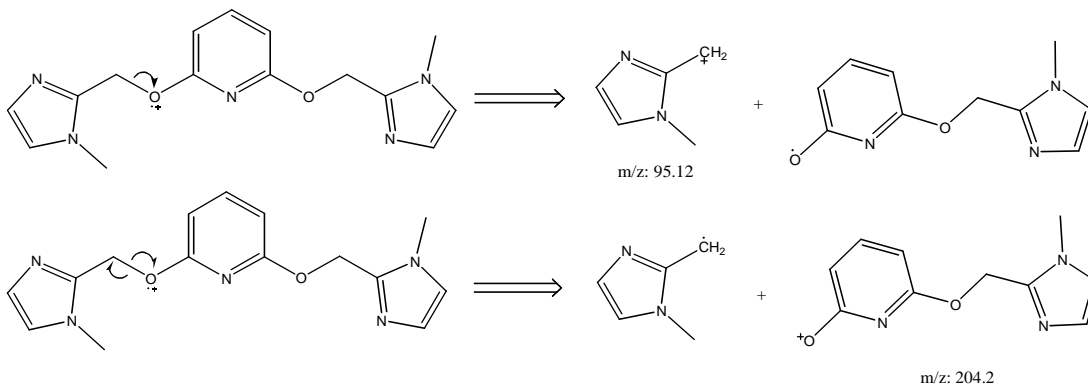
6/23/2009 4:54:17 PM

CMMD81

OT2759_1 #11-13 RT: 2.05-2.46 AV: 3 SB: 2 3.28-3.49 NL: 5.14E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

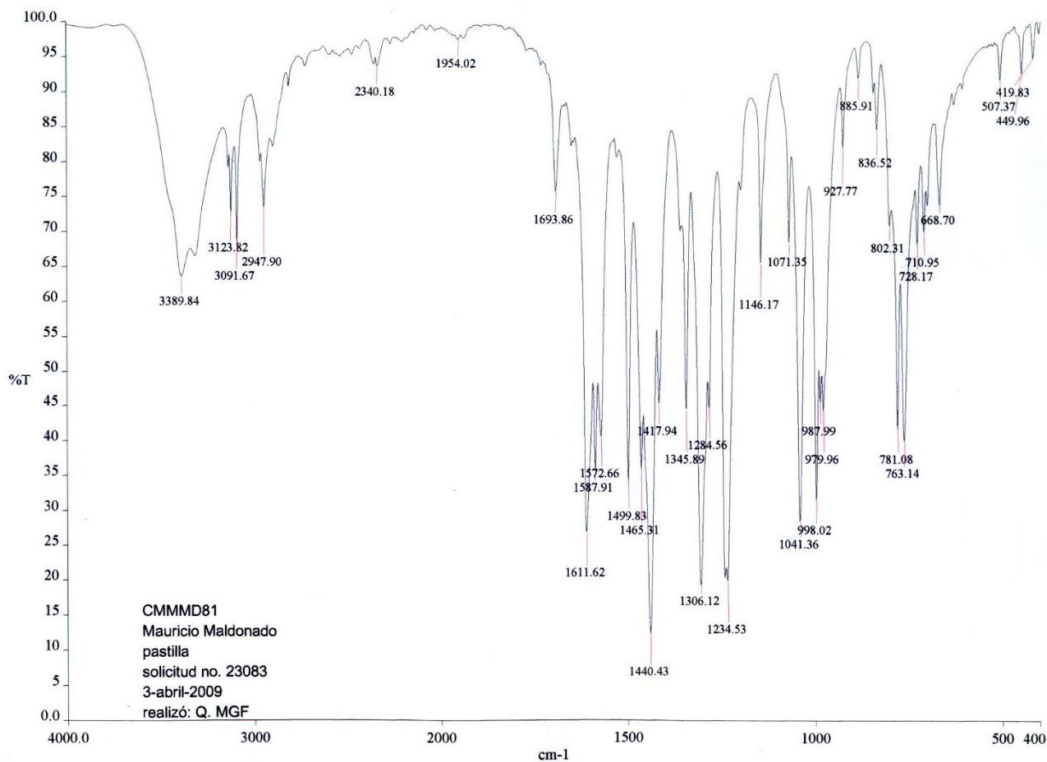


m/z: 299.14



El ión molecular obtenido corresponde con la masa del compuesto sintetizado. El patrón de fragmentación muestra pérdidas congruentes con la estructura del compuesto, con ruptura de enlaces C-O, generando los principales picos en el espectro.

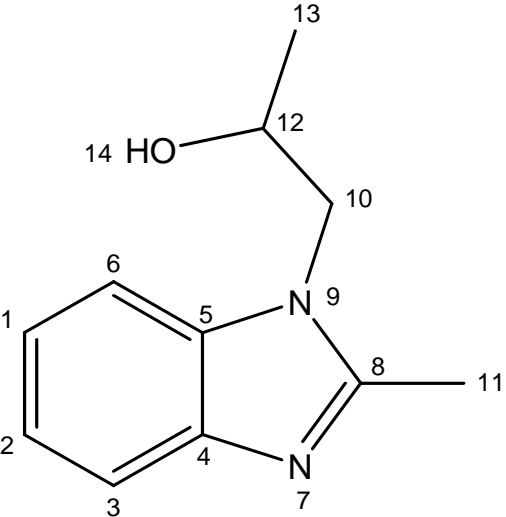
7.2.3.4. Espectro de IR del producto 4



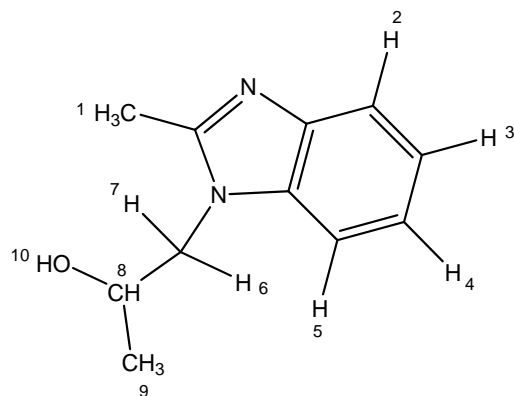
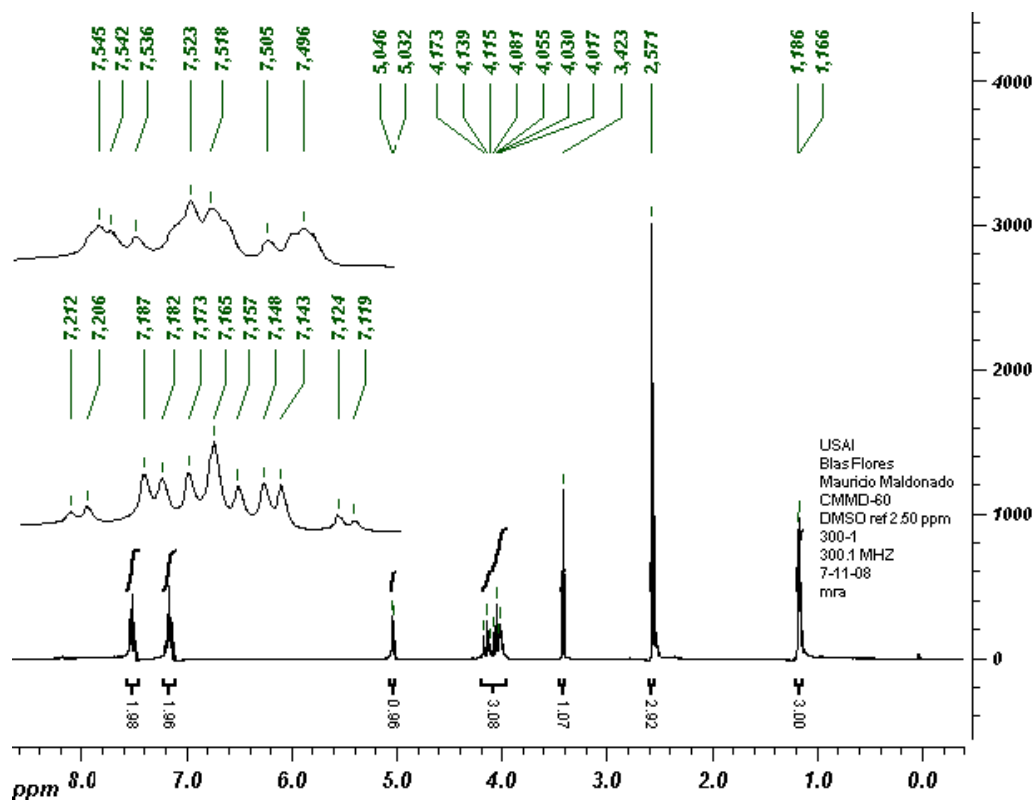
Número de Onda (cm ⁻¹)	Interpretación
1158.24, 1165.54	Est asimétrico C-O-C
1440.43	Est simétrico C-O-C
1465.31, 1499.83, 1572.66, 1587.91	Núcleos aromáticos
3091.67	C-H Aromáticos
2947.90	-CH ₂

Las bandas esperadas para este compuesto son comparables con las observadas en el espectro del producto 3, siendo de particular importancia la desaparición de la banda de 1077 cm⁻¹, debida al enlace Pyr-Cl.

7.2.4. Análisis espectroscópico conjunto del intermediario 6

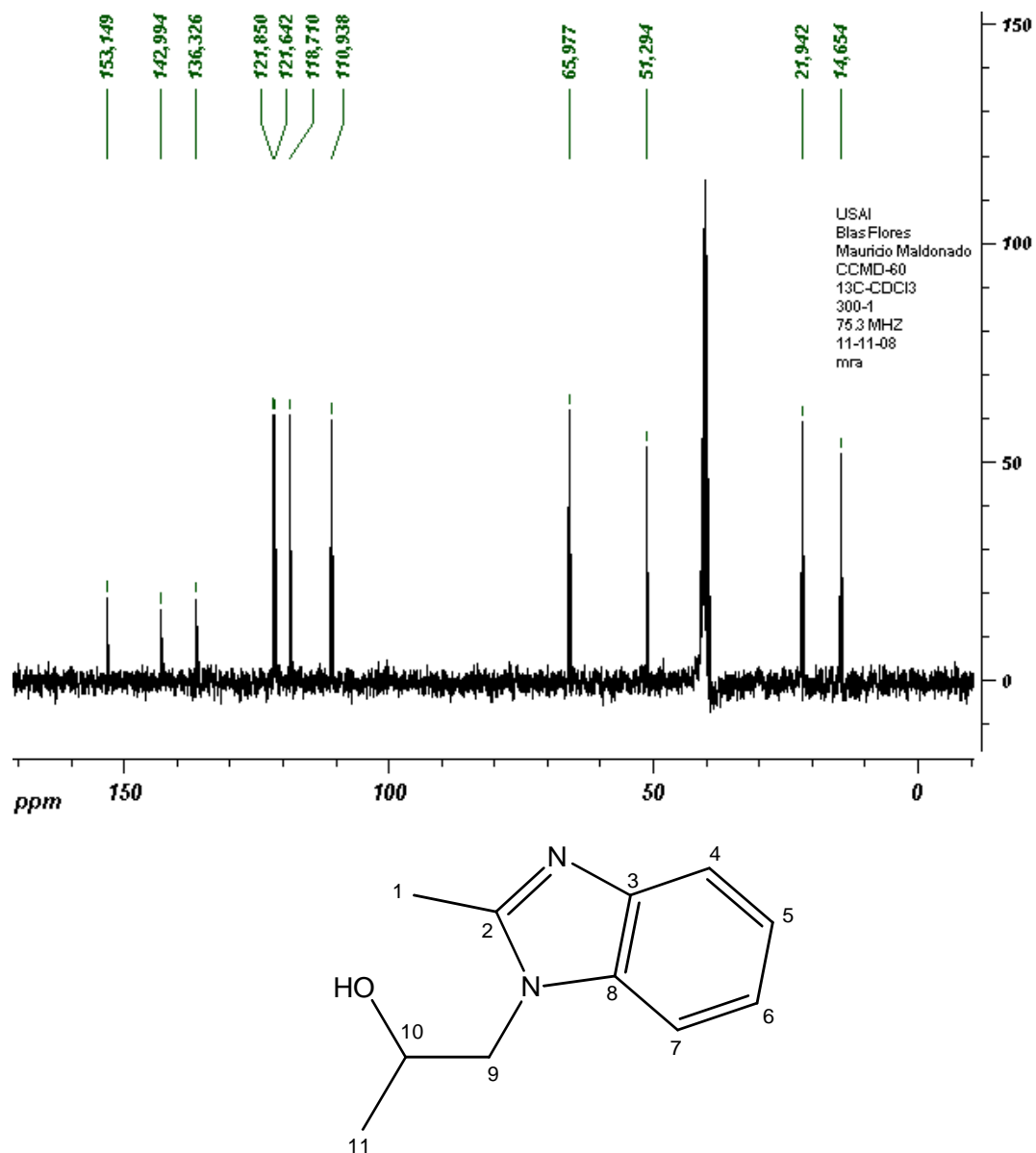
ESTRUCTURA	SEÑALES
	<p>IR (KBr) en cm^{-1}: 3135.62, 2975.68, 2925.68, 2864.03, 1515.42, 1616.89, 1779.15, 1136.43.</p>
	<p>EM (IE) m/z (int. %): (M^+) 190 (36%)</p>
	<p>^1H-RMN (DMSO, 300.1 MHz, $[\delta]=\text{ppm}$): 1.176 (d, 3H, $\text{H}_3\text{-C13}$, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 2.572 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C11}$), 3.433 (s, 1H, H-O), 4.205 (m, 3H, $\text{H}_2\text{-C10}$ y H-C12), 7.184 (dt, 1H, H-C1, $J_{1-2} = J_{1-6} = 7.4 \text{ Hz}$, $J_{1-3} = 1.7 \text{ Hz}$), 7.145 (dt, 1H, H-C2, $J_{2-1} = J_{2-3} = 7.3 \text{ Hz}$, $J_{2-6} = 1.7 \text{ Hz}$), 7.518 (m, 2H, H-C3 y H-C6)</p>
<p>^{13}C-RMN (CDCl_3, 75.3 MHz, $[\delta]=\text{ppm}$): 14.654 (C13), 21.942 (C11), 51.294 (C10), 65.977 (C12), 110.938 (C6), 118.710 (C3), 121.642 (C2), 121.850 (C1), 136.326 (C5), 142.994 (C4), 153.149 (C8)</p>	

7.2.4.1. Espectro de ^1H -RMN del intermediario 6



El análisis espectroscópico de este intermediario se ve dificultado por la semejanza en los ambientes electrónicos de los protones aromáticos, lo cual podría estudiarse con un experimento de tipo NOESY o ROESY. Se observa el número de señales esperadas para el compuesto, así como el carácter quiral del metino que contiene al H8, vecino a los protones 6 y 7, el cual produce una anisocronía observable en los mismos. La señal en 2.5 ppm corresponde al disolvente, DMSO- d_6 .

7.2.4.2. Espectro de ^{13}C -RMN del intermediario 6



El número de señales obtenidas es congruente con la estructura, mas la asignación de las mismas puede verificarse mediante un estudio de RMN en dos dimensiones, de tipo HETCOR, previo análisis NOESY del mismo compuesto, debido a la semejanza de los carbonos del benceno fusionado. Sin embargo, el análisis espectroscópico conjunto permite afirmar la obtención del producto buscado.

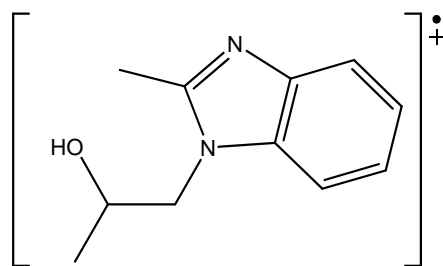
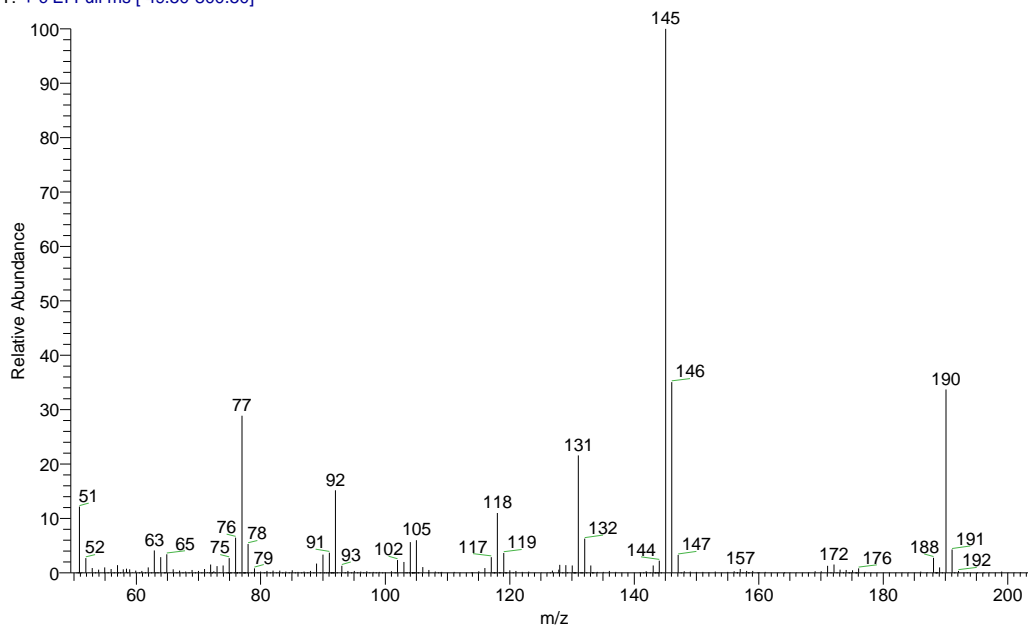
7.2.4.3. Espectrometría de masas del intermediario 6

D:\Xcalibur\data\USA\INDIOT2757_1

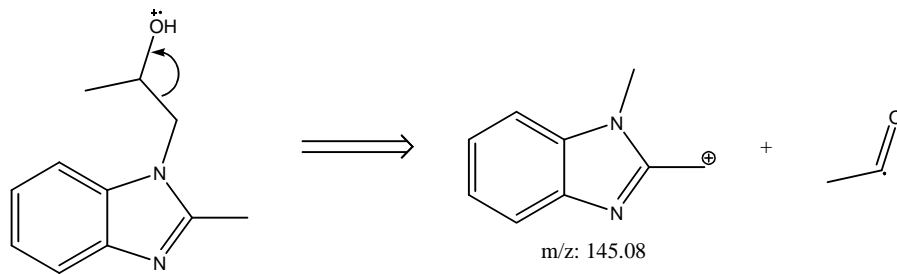
6/23/2009 5:23:52 PM

CMMD51

OT2757_1 #7 RT: 1.23 AV: 1 NL: 4.43E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]



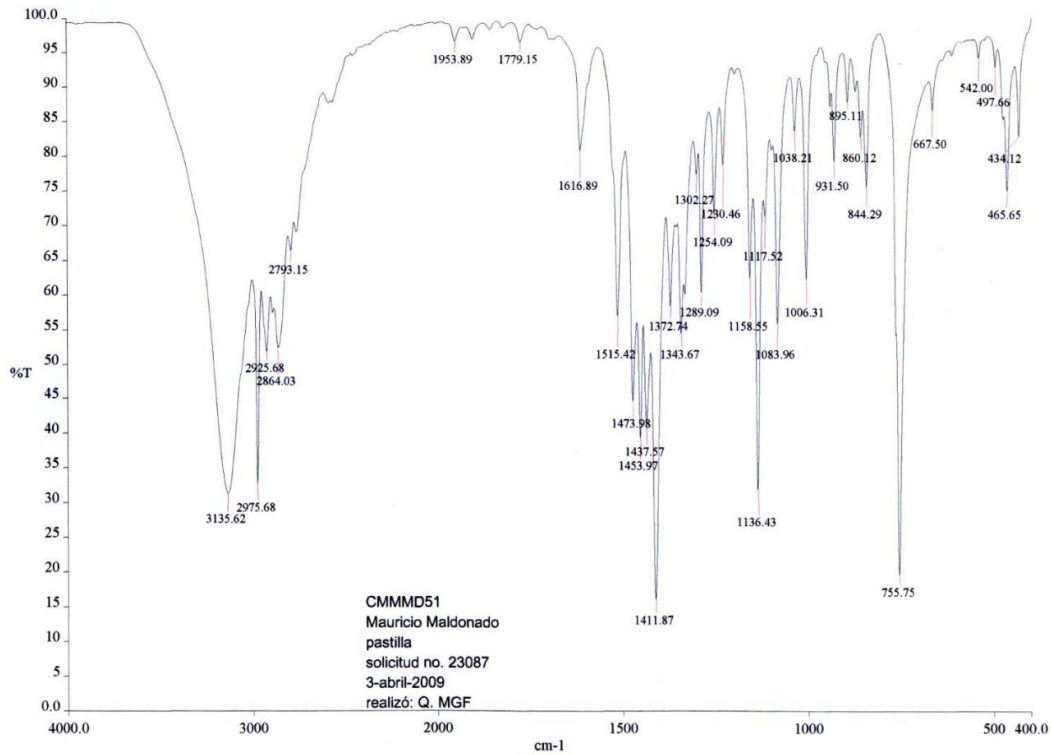
m/z: 190.11



m/z: 145.08

El ión molecular es observable en el presente espectro. El pico base corresponde a una pérdida de 45 unidades de masa, debida al desprendimiento del fragmento arriba ilustrado.

7.2.4.4. Espectro de IR del intermediario 6



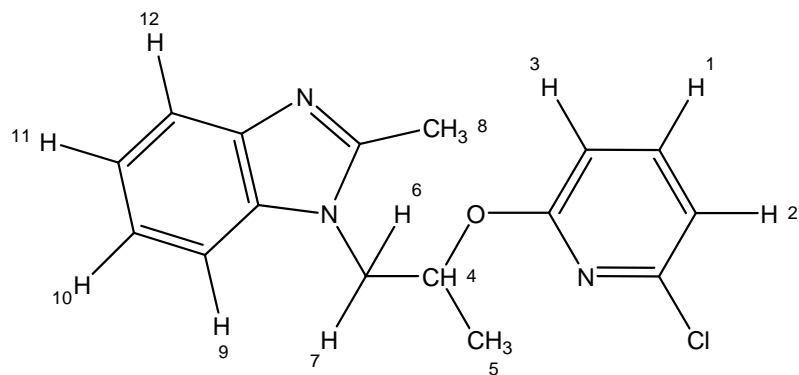
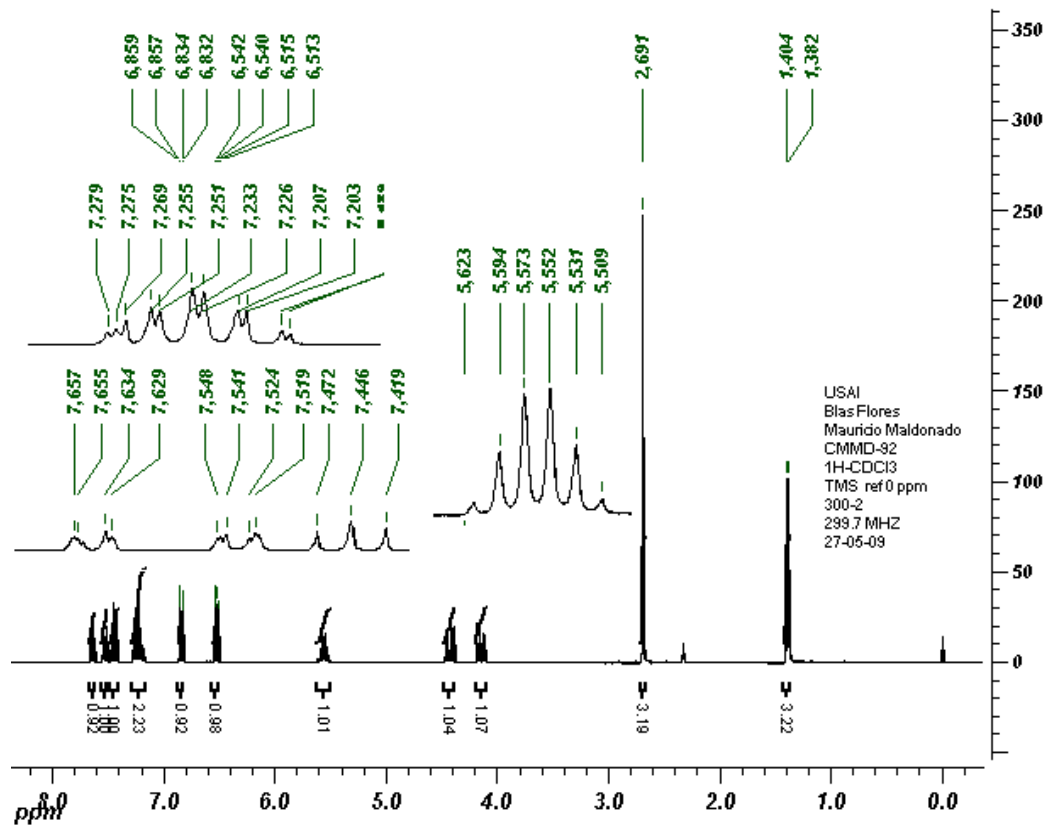
Número de Onda (cm ⁻¹)	Interpretación
2864.03	Estiramiento C-H
2925.68, 2975.68	Estiramientos H-C-H
3135.62	H's aromáticos
1515.42, 1616.89, 1779.15	Núcleo de bencimidazol
1136.43	Estiramiento C-O

Se observan señales que, en conjunto, confirman la presencia de un núcleo aromático con una porción alifática, así como bandas atribuibles a enlaces de tipo C-O. Resulta interesante la ausencia de la banda característica de alcoholes en el IR, correspondiente al estiramiento del enlace O-H, cuya aparición típica se observa arriba de 3300 cm⁻¹. Probablemente se encuentra incluida en la base de la banda de 3135.62 cm⁻¹.

7.2.5. Análisis espectroscópico conjunto del producto 7

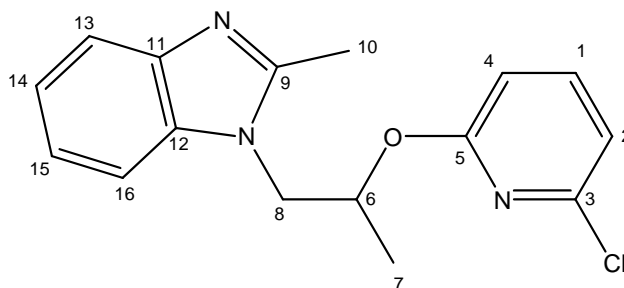
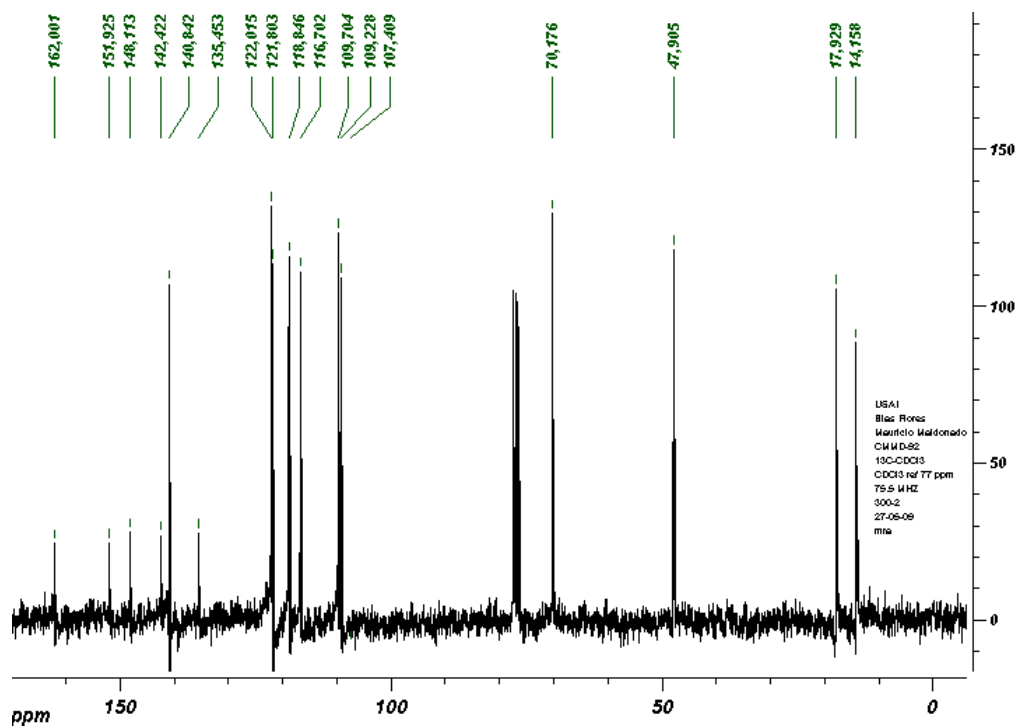
ESTRUCTURA	SEÑALES
	<p>IR (KBr) en cm^{-1}: 1289.90, 2971.55, 2930.81, 3084.52, 3063.84, 1587.71, 1562.33, 1470.14, 1454.67</p>
	<p>EM: (IE) m/z (int. %): (M^+) 301 (9.5%)</p>
	<p>^1H-RMN: (CDCl_3, 299.7 MHz, $[\delta]$=ppm): 1.392 (d, 3H, H_3-C13, $J = 6.3$ Hz), 2.691 (s, 3H), 4.148 (dd, 1H, H_a-C10, $J_{a-12} = 6.7$ Hz, $J_{a-b} = 14.7$ Hz), 4.430 (dd, 1H, H_b-C10, $J_{b-12} = 5.8$ Hz, $J_{b-a} = 14.7$ Hz), 5.562 (m, 1H, H-C12), 6.529 (dd, 1H, H-C18, $J_{18-19} = 8.4$ Hz, $J_{18-20} = 0.6$ Hz), 6.847 (dd, 1H, H-C20, $J_{20-19} = 7.5$ Hz, $J_{20-18} = 0.6$ Hz), 7.231 (m, 2H, H-C1 y H-C2), 7.445 (t, 1H, H-C19, $J = 7.6$ Hz), 7.532 (m, 1H, H-C3), 7.645 (m, 1H, H-C6)</p>
<p>^{13}C-RMN (CDCl_3, 75.5 MHz, $[\delta]$=ppm): 14.158 (C13), 17.929 (C11), 47.905 (10), 70.176 (C12), 109.228 (C20), 109.704 (C18), 116.702 (C6), 118.846 (C3), 121.803 (C2), 122.015 (C1), 135.453 (C5), 140.842 (C19), 142.422 (C4), 148.113 (C17), 151.925 (C8), 162.001 (C15)</p>	

7.2.5.1. Espectro de ^1H -RMN del producto 7



Se muestran ampliaciones de la zona comprendida entre 5.5 y 7.7 ppm. Se aprecian así las señales correspondientes a los protones de los anillos de piridina y bencimidazol. Nótese el acoplamiento entre los protones geminales 6 y 7. Esta anisocronía se debe a que el grupo metileno del que forman parte es vecino de un centro estereogénico, haciendo que dicho par de protones enantiotópicos no sean equivalentes.

7.2.5.2. Espectro de ^{13}C -RMN del producto 7



El espectro de ^{13}C del producto 7 ofrece información muy relevante para la caracterización del mismo, al mostrar claramente 16 señales debidas el mismo número de carbonos no equivalentes, así como 5 señales de menor intensidad atribuibles a los carbonos cuaternarios presentes en la molécula. La asignación del desplazamiento químico de los carbonos pertenecientes a anillos aromáticos puede confirmarse mediante un análisis espectroscópico en 2 dimensiones con técnicas de efecto nuclear Overhauser, como NOESY o ROESY.

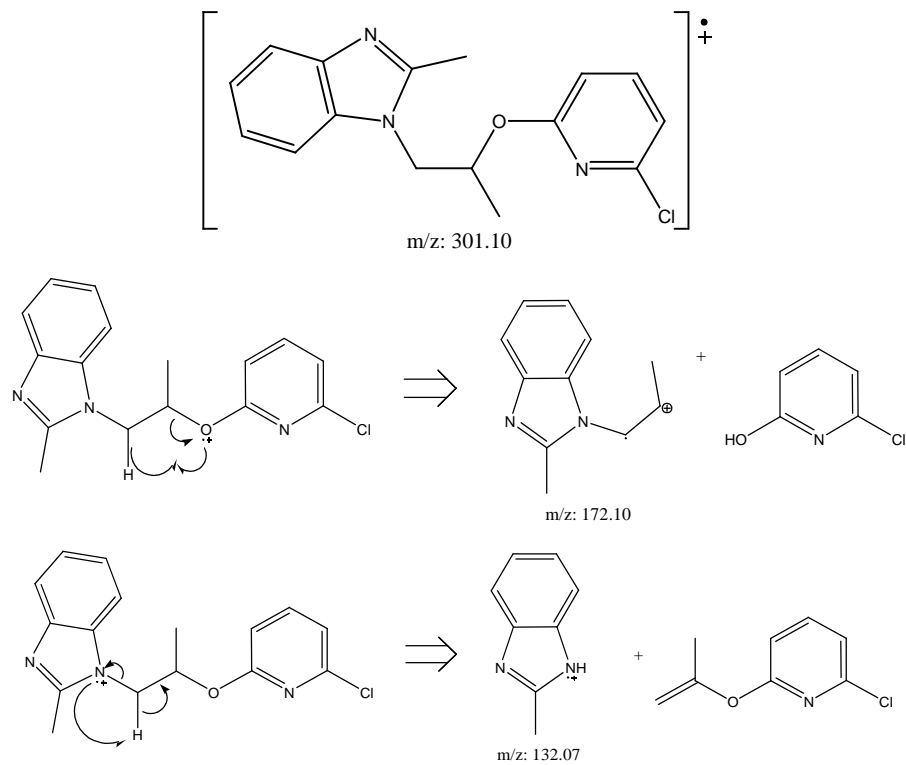
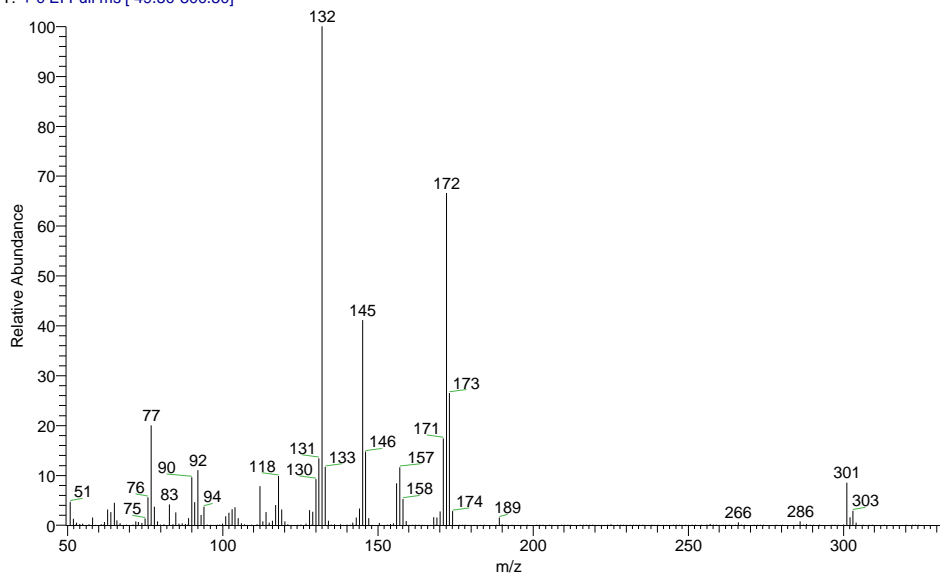
7.2.5.3. Espectrometría de masas del producto 7

D:\Xcalibur\data\USA\IND\OT2760_2

6/23/2009 5:03:45 PM

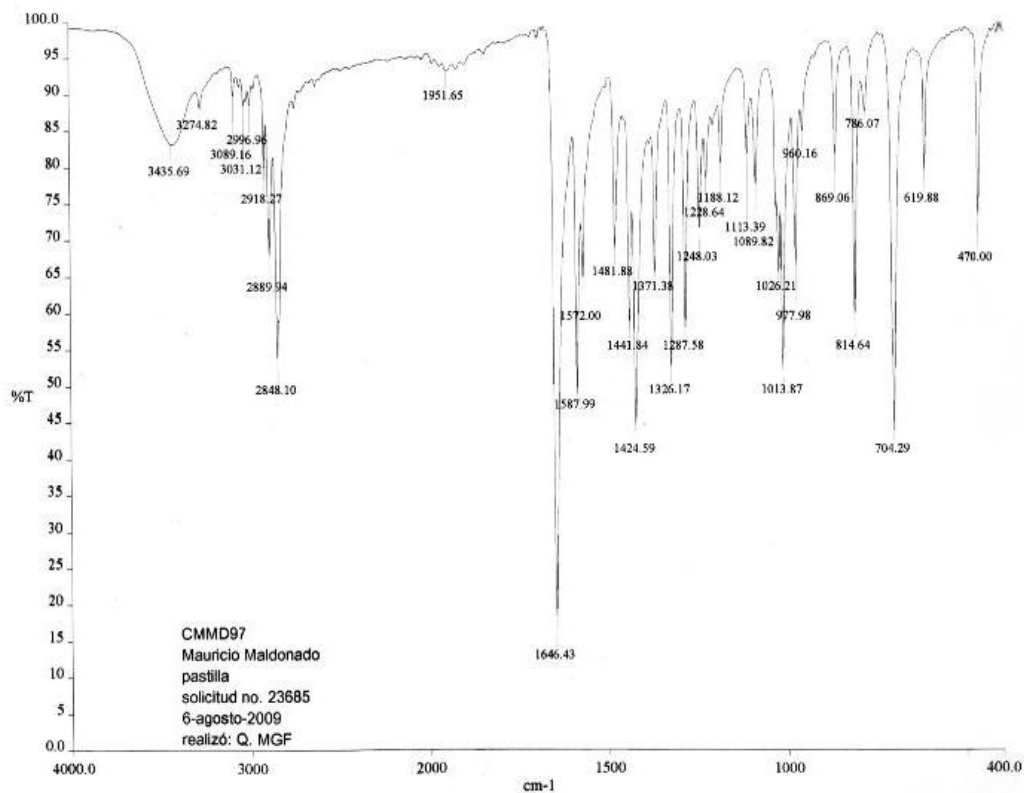
CMMD97

OT2760_2 #10-12 RT: 1.85-2.26 AV: 3 SB: 2 2.87-3.08 NL: 2.15E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]



El ión molecular se observa en el espectro; las fragmentaciones arriba mostradas justifican las principales señales, ente ellas el pico base ($m/z = 132$).

7.2.5.4. Espectro de IR del producto 7



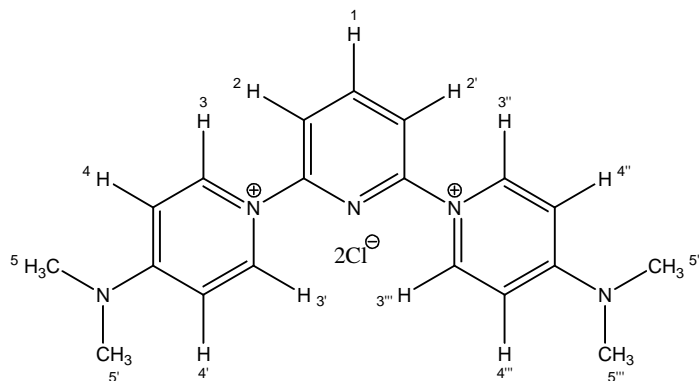
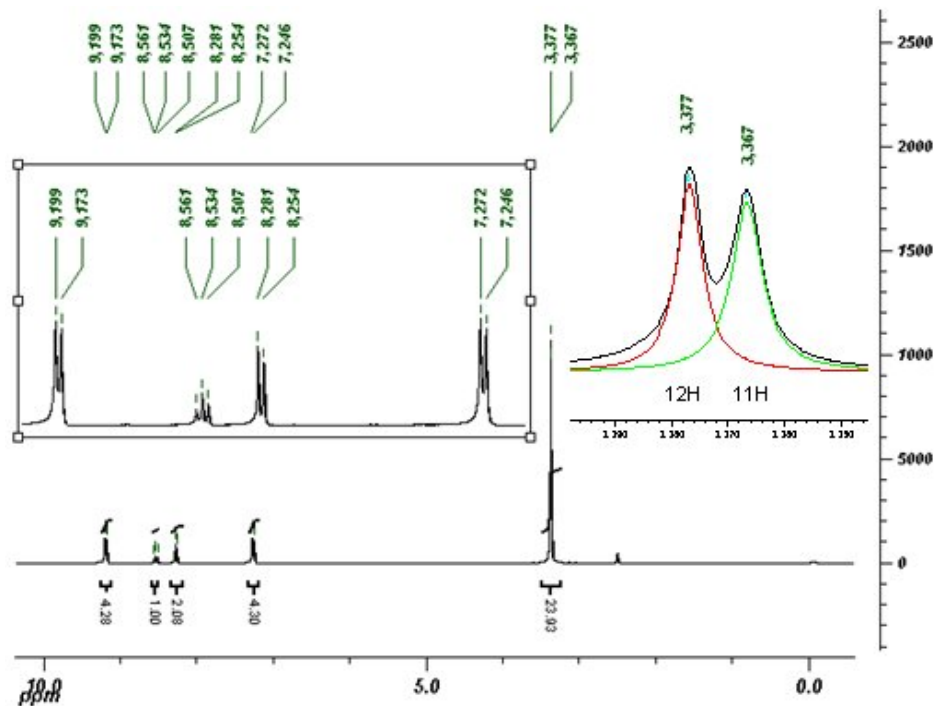
Número de Onda (cm ⁻¹)	Interpretación
1289.90	Estiramiento simétrico C-O-C
2971.55, 2930.81	Estiramientos C-H alifáticos
3084.52, 3063.84	Estiramientos C-H Aromáticos
1587.71, 1562.33, 1470.14, 1454.67	Anillos aromáticos

En la caracterización del compuesto 7, el presente espectro muestra particularmente la banda característica del estiramiento simétrico del enlace C-O-C del enlace éter en el producto (el estiramiento asimétrico se podría manifestar en las señales observadas en 1060.62 y 1078.29 cm⁻¹).

7.2.6. Análisis espectroscópico conjunto del producto 8

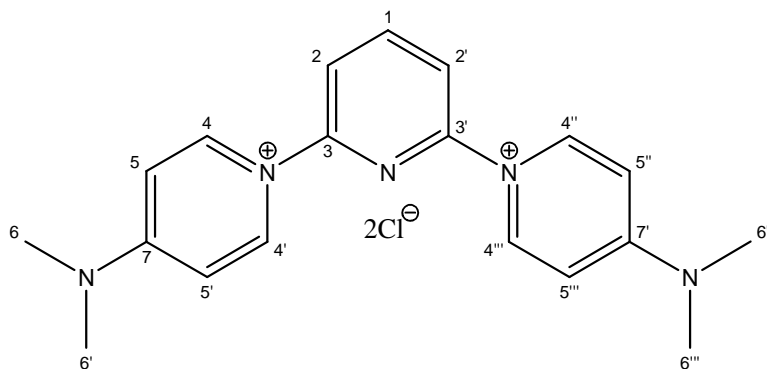
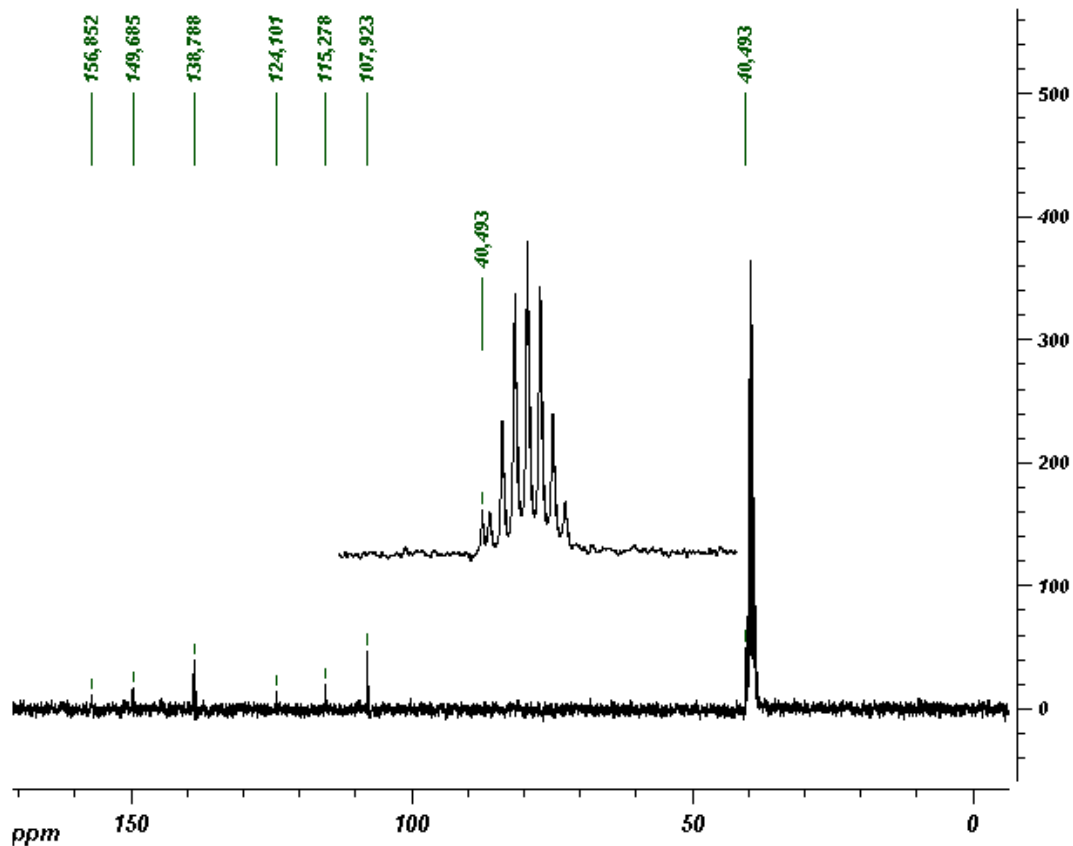
ESTRUCTURA	SEÑALES
	<p>IR (KBr) en cm^{-1}: 3058.40, 1648.23, 1587.72, 1603.72, 1455.15.</p>
	<p>EM (FAB) m/z (int. %): ($M^+ - 35$) 356 (8%), 234 (100%).</p>
	<p>^1H-RMN (CDCl_3, 299.7 MHz, $[\delta]$=ppm): 8.534 (t, 1H, H-C6, $J_{6-1} = J_{6-5} = 8.1$ Hz), 9.186 (d, 4H, H-C9, H-C13, H-C14 y H-C18, $J_{9-10} = J_{13-12} = J_{18-17} = J_{14-15} = 7.9$ Hz) 8.268 (d, 2H, H-C1 y H-C5, $J_{1-6} = J_{5-6} = 8.1$ Hz), 7.259 (d, 4H, H-C10, H-C12, H-C17 y H-C15, $J_{10-9} = J_{12-13} = J_{17-18} = J_{13-14} = 7.9$ Hz), 3.377 (s, 12H, $\text{H}_3\text{-C21}$, $\text{H}_3\text{-C22}$, $\text{H}_3\text{-C23}$, $\text{H}_3\text{-C24}$)</p>
	<p>^{13}C-RMN (CDCl_3, 75.5 MHz, $[\delta]$=ppm): 40.493 (C21, C22, C23 y C24), 107.923 (C10, C12, C15 y C17), 115.278 (C1 y C5), 124.101 (C2 y C4), 138.788 (C6), 149.685 (C9, C13, C14 y C18), 156.852 (C11 y C16)</p>

7.2.6.1. Espectro de ^1H -RMN del producto 8



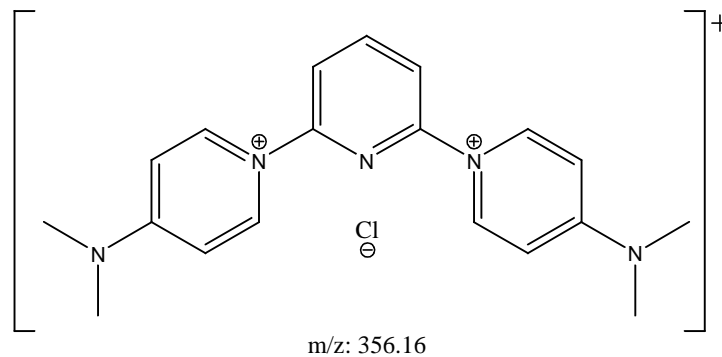
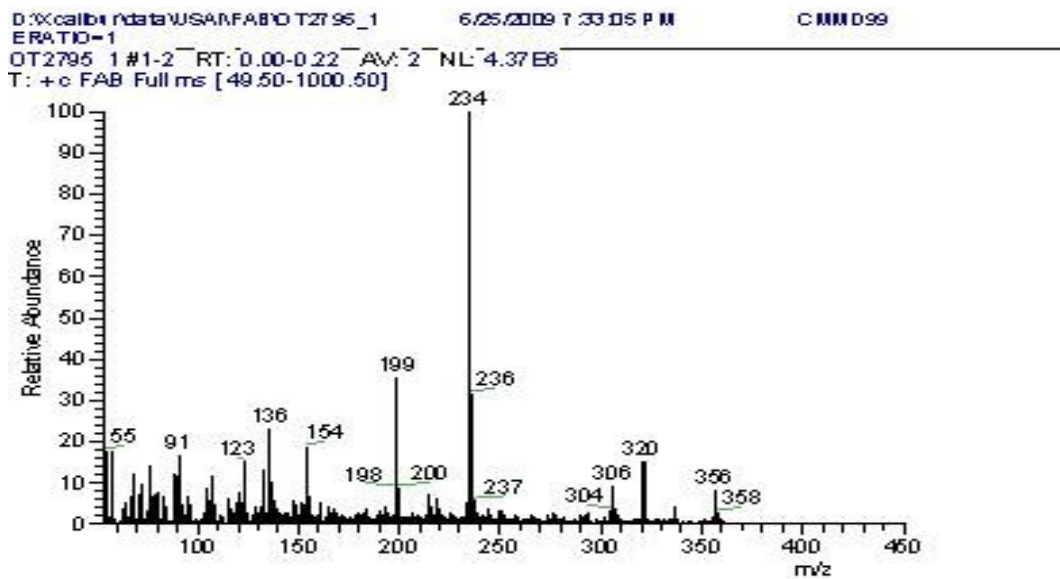
La alta simetría de la molécula facilita la caracterización de la misma al presentarse sólo 5 tipos de protones no equivalentes, los cuales se aprecian en el espectro, con la multiplicidad e integración esperadas. En el caso de los protones de N-CH₃, la presencia de agua (~3.37 ppm) en la muestra interfiere con la integración, por lo que se analizó el doblete como una superposición de señales, obteniéndose así la correspondiente a los 12 protones metílicos. El análisis se confirma con espectrometría de masas y RMN ^{13}C . El multiplete alrededor de 2.5 ppm corresponde a DMSO-d₆.

7.2.6.2. Espectro de ^{13}C -RMN del producto 8



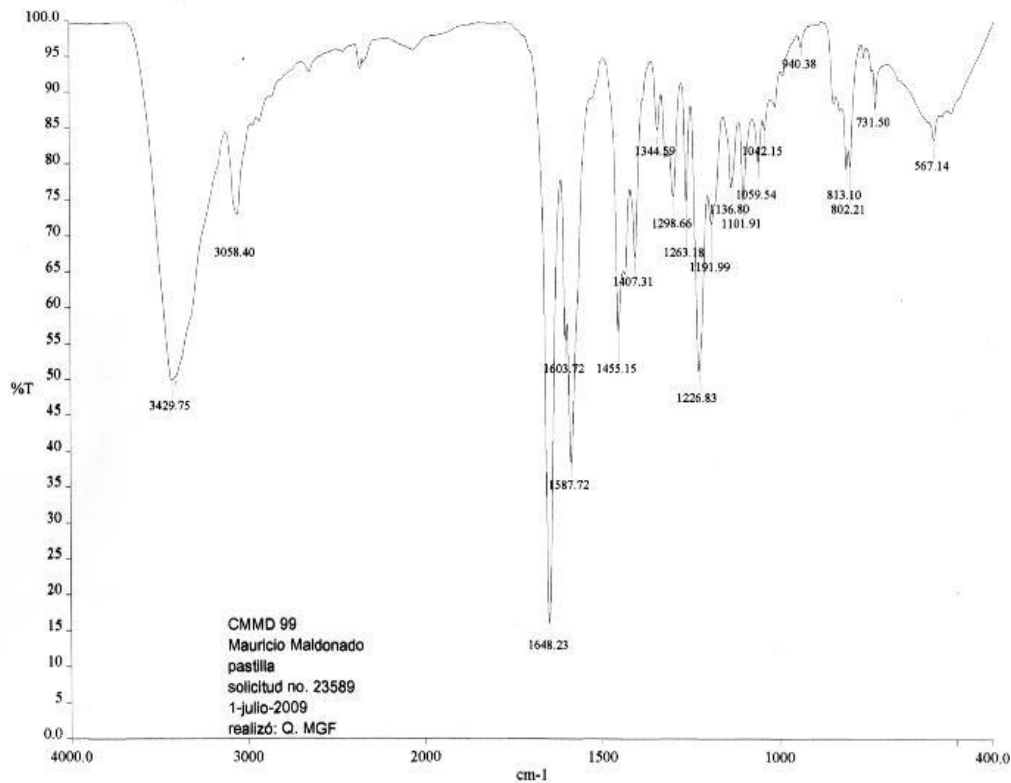
La molécula presenta 7 átomos de carbono no equivalentes, dada la simetría de la misma. La intensidad de las señales es baja dada la poca solubilidad del compuesto en los disolventes deuterados disponibles. La señal debida a los N-CH_3 se encuentra en el septuplete debido al DMSO-d_6 , lo cual se aprecia en la ampliación incluida en el espectro.

7.2.6.3. Espectrometría de masas del producto 8



No se observa el ión molecular, aunque el fragmento arriba mostrado, correspondiente a la pérdida de un ión Cl^- , dando lugar a un catión de m/z: 356, es consistente con la estructura planteada. La técnica de ionización empleada fue bombardeo por átomos rápidos (FAB). Se observa el patrón isotópico característico de compuestos conteniendo Cl.

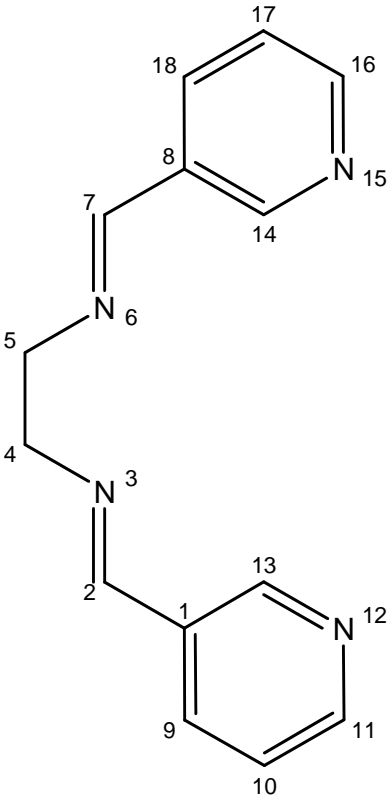
7.2.6.4. Espectro de IR del producto 8



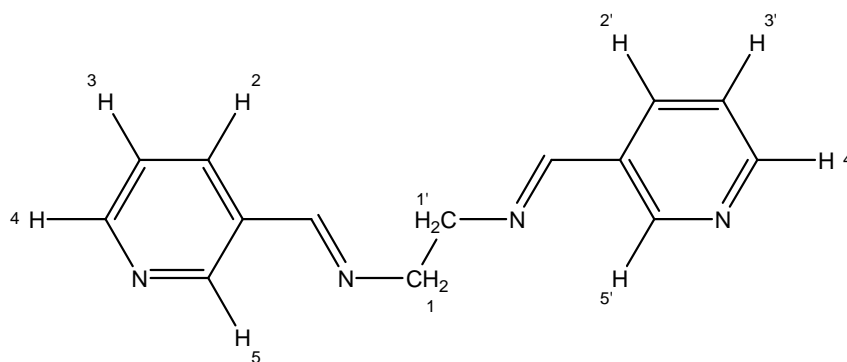
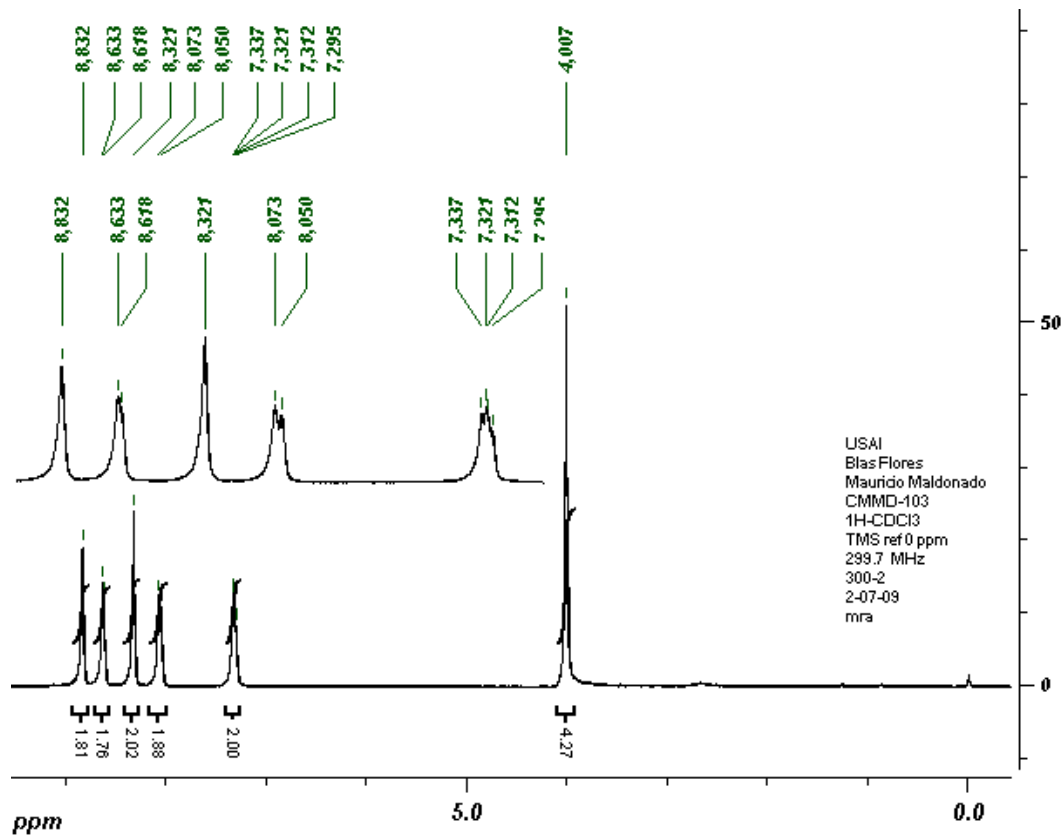
Número de Onda (cm^{-1})	Interpretación
3429.75	KBr
3058.40	Estiramientos de CH_3
1648.23	Estiramiento Me-N-Me
1587.72, 1603.72, 1455.15	Núcleos de piridina

En el presente espectro se observan algunas absorciones que se atribuyen a las deformaciones de los anillos de piridina, así como a los estiramientos de los enlaces Me-N-Me. La caracterización del compuesto 8 se ve fuertemente sustentada en la espectrometría de masas del mismo, siendo el resto del análisis de utilidad para confirmar la estructura planteada.

7.2.7. Análisis espectroscópico conjunto del producto 11

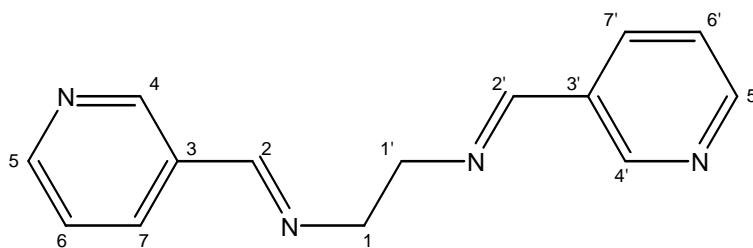
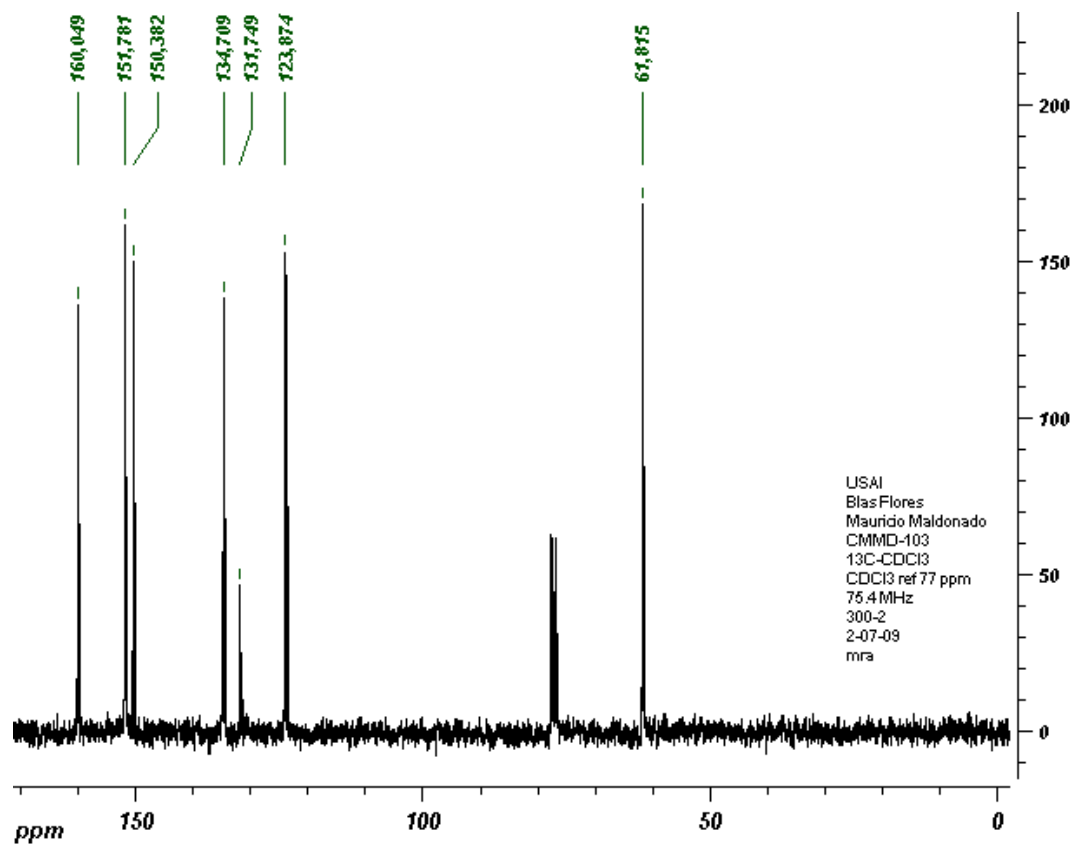
ESTRUCTURA	SEÑALES
	<p>IR (KBr) en cm^{-1}: 1646.33, 1587.99, 1572.00, 1481.88, 1441.84, 2848.10, 2889.94, 2918.27, 2996.96, 3089.16, 3031.12</p>
	<p>EM (IE) m/z (int. %): $[\text{M}+1]^+$ 239 (100%)</p>
	<p>^1H-RMN (CDCl_3, 299.7 MHz, $[\delta]=\text{ppm}$): 4.007 (s, 4H, $\text{H}_2\text{-C4}$ y $\text{H}_2\text{-C5}$), 7.320 (m, 2H, H-C7=N y H-C2=N), 8.062 (d, 2H, H-C10 y H-C17, $J_{9-10}=J_{17-18}= 7.8$ Hz), 8.321 (s, 2H, H-C9 y H-C18), 8.625 (d, 2H, H-C11 y H-C16, $J_{11-10}=J_{16-17}=3.7$ Hz), 8.832 (s, 2H, H-C13 y H-C14)</p>
<p>^{13}C-RMN (CDCl_3, 75.5 MHz, $[\delta]=\text{ppm}$): 61.815 (C4 y C5), 123.874 (C10 y C17), 131.748 (C1 y C8), 134.709 (C9 y C18), 150.382 (C11 y C16), 151.781 (C13 y C14), 160.048 (C2 y C7)</p>	

7.2.7.1. Espectro de ^1H -RMN del producto 11



Se observan un total de 6 señales, correspondientes al número de protones no equivalentes del sistema estudiado. Las integraciones son congruentes con el número de protones en el compuesto, así como los desplazamientos químicos, con una señal en la zona de protones alifáticos vecinos a heteroátomos, 4 señales de protones aromáticos y un multiplete debido a los protones de aldimina.

7.2.7.2. Espectro de ^{13}C -RMN del producto 11



Se observan 7 señales de carbonos no equivalentes, lo cual concuerda con lo esperado dada la estructura del producto. Se aprecia el metileno alifático enlazado a un heteroátomo (N), así como el carbono de la imina y los 5 pertenecientes al anillo aromático, uno de ellos cuaternario.

7.2.7.3. Espectrometría de masas del producto 11

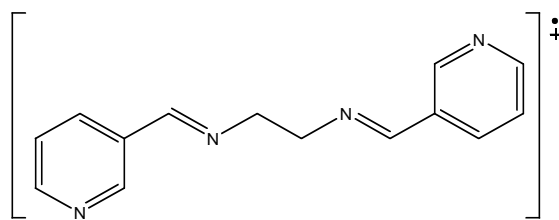
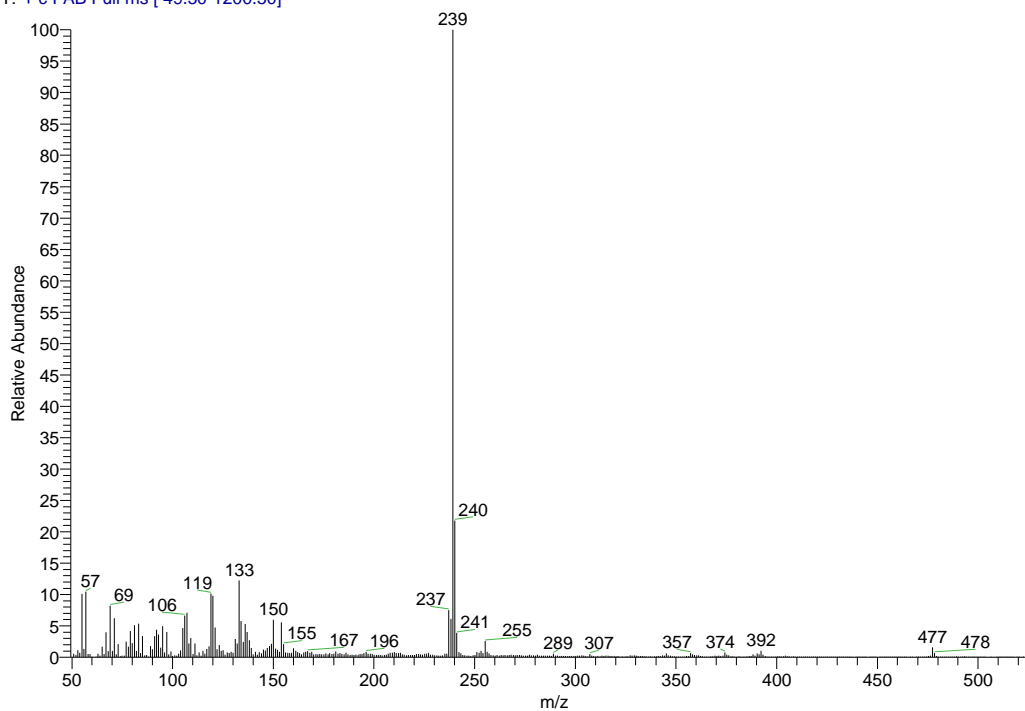
D:\Xcalibur\data\USA\FAB\OT2917_31

8/10/2009 3:11:21 PM

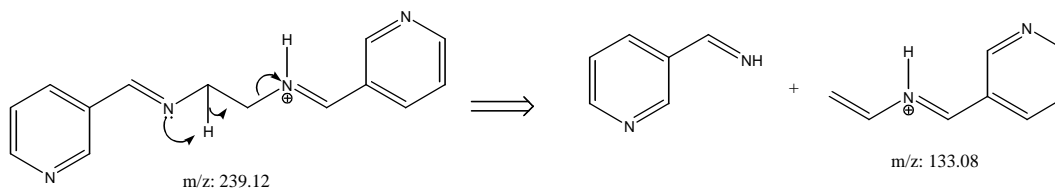
CMMD105

OT2917_31 #1-4 RT: 0.00-0.71 AV: 4 NL: 4.42E7

T: + c FAB Full ms [49.50-1200.50]

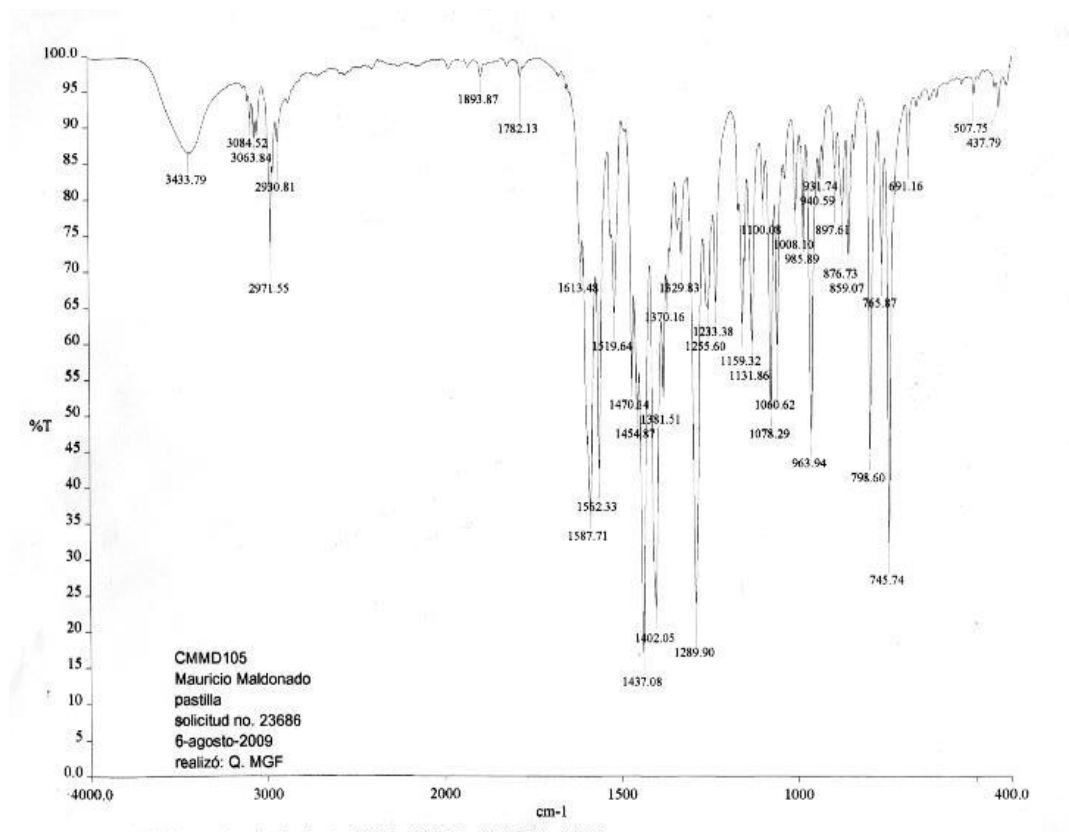


m/z: 238.12



El pico base en el presente análisis espectrométrico corresponde a $[M+1]^+$, donde el incremento unitario se debe a la captura de un hidrógeno de la matriz empleada para la ionización FAB. Las pérdidas más importantes corresponden a la ruptura de los enlaces C-N, como se justifica en el diagrama arriba mostrado.

7.2.7.4. Espectro de IR del producto 11



Número de Onda (cm ⁻¹)	Interpretación
1646.43	Estiramiento C=N
1587.99, 1572.00, 1481.88, 1441.84	Anillos de Piridina
2848.10, 2889.94, 2918.27, 2996.96	Estiramientos H-C-H de CH ₂
3089.16, 3031.12	Estiramientos H-Pyr

Las señales más relevantes en el presente análisis espectroscópico son la banda correspondiente al estiramiento del enlace C=N de la imina, así como las debidas a los protones alifáticos y aromáticos en el compuesto.

8. PERSPECTIVAS

Actualmente se contempla la introducción de pirroles, fenotiazinas, indoles, purinas y triazoles como sustituyentes en piridinas, en busca de nuevas familias de compuestos con actividad ixodocida.

Otra posibilidad que se muestra prometedora consiste en sintetizar aldehídos derivados de compuestos heterocíclicos (por ejemplo, mediante la oxidación con CCP de los alcoholes obtenidos), para la posterior formación de diiminas mediante condensación con etilendiamina.

El compuesto **8** podría ser empleado, además, como precursor de piridinas 2,6-disustituidas, pues el 4-dimetilaminopiridinio puede presentar mejores características que el Cl como grupo saliente en reacciones de sustitución nucleofílica aromática (Fig. 8.1):

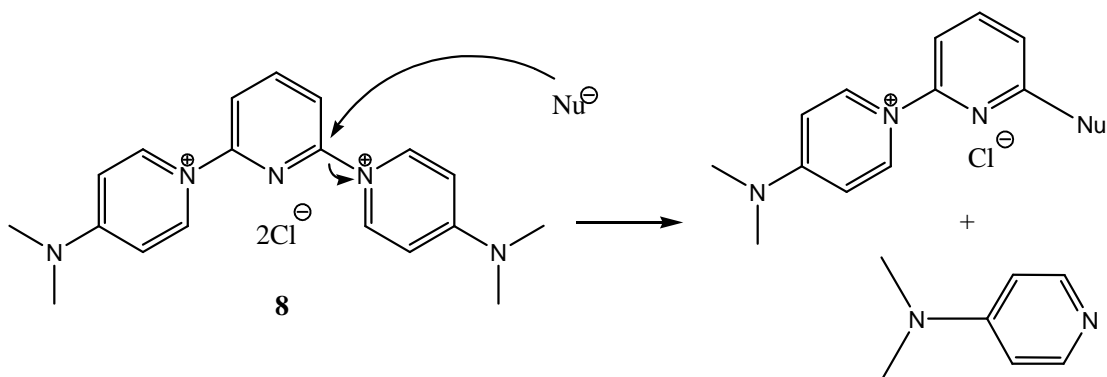


Figura 8.1. Ejemplo de una sustitución nucleofílica aromática sobre el compuesto **8**.

Es de interés químico el continuar con la investigación en busca de condiciones adecuadas para la 2,6-disustitución en piridinas, y para la obtención de piridinas polisustituidas, pues aún resta mucho por desarrollar en esta rama de la síntesis orgánica.

9. CONCLUSIONES

Se llevaron a cabo reacciones de sustitución nucleofílica aromática sobre la 2,6-dicloropiridina, empleando compuestos derivados de los heterociclos imidazol, bencimidazol y piridina, en correspondencia con las estructuras inicialmente planeadas, encontrando condiciones adecuadas para las síntesis realizadas.

Se lograron sintetizar, purificar y caracterizar cinco productos derivados de piridinas, a saber:

- 2-cloro-6-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina (3)
- 2,6-bis((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina (4)
- 1-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-metilbencimidazol (7)
- Dicloruro de bis(N,N'-(4-(dimetilamino)(piridin-2,6-diil)))piridinio (8)
- N¹,N²-bis(piridin-3-metilen)etilen-1,2-diamina (11).

Los cuales serán posteriormente sometidos a pruebas de actividad biológica contra *B. microplus*.

REFERENCIAS

1. Enayati, A.A., et al., Propetamphos resistance in *Rhipicephalus bursa* (Acari, Ixodidae). *Vet. Parasitol.* 2009, doi:10.1016/j.vetpar.2009.02.005.
2. Samish, M., Rehacek, J.A. Pathogens and predators of tick and their potential in biological control. *Ann. Rev. Entomol.* 1999, 44, 159–182.
3. Horak, I.G., Camicas, J.L., Keirans, J.E. The Argasidae, Ixodidae and Nuttallidae (Acari: Ixodidae): a world list of valid tick names. *Exp. Appl. Acarol.* 2002, 28, 27–54.
4. Chevillon, C., Ducornez, S., de Meeus, T., Koffi, B.B., Gaïa, H., Delathière, J., Barré, N. Accumulation of acaricide resistance mechanisms in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) populations from New Caledonia Island. *Vet. Parasitol.* 2007, 147, 276–288.
5. Barré, N., Li, A., Miller, R., Gaïa, H., Delathière, J., Davey, R., George, J. In vitro and in vivo evaluation of deltamethrin and amitraz mixtures for the control of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) in New Caledonia, *Vet. Parasitol.* 2008, 155, 110-119.
6. Control de las garrapatas y de las enfermedades que transmiten, Manual práctico de campo, FAO, 1987.
7. USDA, APHIS, Veterinary Services National Center for Import/Export Animals Program, El control de la garrapata de la fiebre del Ganado, 2001.

8. Graham, O.H., Hourrigan, J.L. Eradication programs for the arthropod parasites of livestock. *J. Med. Entomol.* 1977, 13, 629–658.
9. Rachinsky, A., Guerrero, F., Scoles, G. Proteomic profiling of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* midgut responses to infection with *Babesia bovis*. *Vet. Parasitol.* 2008, 152, 294–313.
10. Miller, R.J., Davey, R.B., George, J.E. First report of organophosphate-resistant *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) within the United States. *J. Med. Entomol.* 2005, 42, 912–917.
11. Baffi, M.A., Pereira, C.D., de Souza, G.R.L., Bonetti, A.N., Ceron, C.R., Gourelart, L.R.. Esterase profile in a pyrethroid-resistant Brazilian strain of the cattle tick *Boophilus microplus* (Acari, Ixodidae). *Genet. Mol. Biol.* 2005, 28, 749–753.
12. Izadi, S., Naieni, K.H., Madjdzadeh, S.R., Nadim, A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Sistan and Baluchestan Province of Iran, a case–control study on epidemiological characteristics. *Int. J. Infect. Dis.* 2004, 8, 299–306.
13. Hubard, M.J., Baker, A.S., Cann, K.J. Distribution of *Borrelia burgdorferis*. I. spirochaete DNA in British ticks (Argasidae and Ixodidae) since the 19th Century assessed by PCR. *Med. Vet. Entomol.* 1998, 12, 89–97, doi:10.1046/j.1365-2915.1998.00088.x.
14. Asri, S., Mahmoudian, A. Serological study of Canine Ehrlichiosis in Western and Eastern Azerbaijan of Iran. In: World Small Animal Veterinary Association World Congress, Vancouver, 2001.
15. Hashemi-Fesharki, R. Tick-borne diseases of sheep and goats and their related vectors in Iran. *Parasitologia*, 1997, 39, 115–117.

16. Young, F., Menadue, M., Levrano, T. Effects of the insecticide amitraz, an α_2 -adrenergic receptor agonist, on human luteinized granulosa cells, *Human Reproduction*, 2005, vol. 20, No. 11, 3018-3025.
17. Shaw, S.E., Day, M.J., Birtles, R.J. and Breitschwerdt, E.B., Tick-borne infectious diseases of dogs. *Trends in Parasitol.* 2001, 17, 74-80.
18. Beugnet, F., Emerging arthropod-borne diseases of companion animals in Europe, *Veterinary Parasitology*, 2008, doi:10.1016/j.vetpar.2009.03.028.
19. Ortiz, EM, Uso de ixodicidas en México, II Seminario Internacional de Parasitología Animal. "Garrapatas y enfermedades que transmiten". SARH UNAM-UAEM-IICA-INIFAP Oaxtepec, Mor. Méx, 1991, 57-65.
20. CONACYT-SAGARPA-2002-C01-1754, Resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* a los ixodicidas en el sureste de México, Folleto técnico No. 1, 2005.
21. Rosario C R, O R Hernández. Evolución química de la resistencia a acaricidas. Memorias del Curso-Taller, diagnóstico de resistencia a ixodicidas en garrapatas *Boophilus microplus*. Jiutepec, Morelos, México. 2001. Pp. 23-30.
22. Alonso, M., Rodríguez, R., Fragoso, H., Rosario, R., Resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* a ixodicidas, *Arch. med. vet.*, 2006, vol.38, no.2, p.105-113.
23. Hemingway, J. The molecular basis of two contrasting metabolic mechanisms of insecticide resistance. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 2000, 30, 1009–1015.

24. Solorio, R.J., Rodriguez-Vivas, V.R.I., Pérez, G.E., Wagner, G. Management factors associated with *Babesia bovis* seroprevalence in cattle from eastern Yucatan. Mexico. *Prev. Vet. Med.* 1999, 40, 261–269.
25. Agencia para sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades (ATSDR), Resumen de Salud Pública: Piretrinas y Piretroides, 2003, http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs155.pdf.
26. Moores, G. D., Philippou, D., Borzatta, V., Trincia, P., Jewess, P., Gunning, R., Bingham, G. An analogue of piperonyl butoxide facilitates the characterization of metabolic resistance. *Pest Manag. Sci.* 2009, 65, 150-154.
27. Santamaría, V.M., Soberanes, C.N., Ortiz, N.A., Fragoso, S.H., Osorio, M.J., Martínez, I.F., Franco, B.L., Delabra, V.G., Quezada, D.R., Giles, H.I., Ortiz, E.M. Análisis de la situación actual mediante el monitoreo de susceptibilidad a ixodícidas en *Boophilus microplus* de 1993 a 1999 y medidas preventivas para retardar la resistencia al amitraz en México. In: In IV Seminario Internacional de Parasitología Animal: Control de la Resistencia en Garrapatas y Moscas de Importancia Veterinaria y Enfermedades que transmiten. De Octubre 20–22, 1999. Puerto Vallarta, Jalisco, México, pp. 103–117.
28. Bloomquist, J., *Insecticides: Chemistries and Characteristics*, Radcliffe's IPM World Textobooks, 1999, ipmworld.umn.edu.
29. Evans, P., Gee, J., Action of formamidine pesticides on octopamine receptors, *Nature*, 1980, 287, 60–62.
30. Soberanes, C.N., Santamaría, V.M., Fragoso, S.H., García, V.Z. Primer caso de resistencia al amitraz en la garrapata del ganado *Boophilus microplus* en México. *Téc. Pec. Méx.* 2002, 40, 81–92.

31. Castellanos, J.L., Resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* hacia los ixodicidas y estrategias para su control, Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria, Dirección General de Salud Animal.
32. Suárez, M., Méndez, L., Valdez, M., de Moura, R., dos Reis, A., Vargas, N., Ascanio, E., Control de las infestaciones de la garrapata *Boophilus microplus* en la ganadería cubana y en regiones de Latinoamérica con la aplicación del inmunógeno Gavac® dentro de un programa de lucha integral. Redectopar, sexta conferencia electrónica, 2007.
33. Wilson J.T, Ensayo de resistencia de la garrapata. Memorias del curso "Manejo de Baños y Estudio de Resistencia de Garrapatas" Uruguay, 1981.
34. Herbert, V. Vitamin B-12: plant sources, requirements, and assay. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1988, 48: 852–8.
35. Demeler J., Van Zeveren A., Kleinschmidt N., Vercruyse J., Monitoring the efficacy of ivermectin and albendazole against gastrointestinal nematodes of cattle in Northern Europe, *Vet. Par.*, 2009, 160, 109-115.
36. Blackhall W., Prichard R., Beech R., P-glycoprotein selection in strains of *Haemonchus contortus* resistant to benzimidazoles, *Vet. Par.*, 2008, 152, 101-107.
37. Quattara L, Debaert M, Cavier R., Synthesis of new diheterocyclic derivatives of imidazole with antiparasitic activity, *Farmaco Sci.*, 1987, 42(5) 383-396.
38. *Clinical Pharmacology 2000 – Monograph, Metronidazole*, 1999, sprojects.mmi.mcgill.ca.

39. Eicher T., Hauptmann S., *The Chemistry of Heterocycles*, 2nd Ed., Wiley, 2003, 176.
40. Zhan Z., Tong L., Jian L., A highly effective sulfamic acid/methanol catalytic system for the synthesis of benzimidazole derivatives at room temperature, *Mon. fur Chem.*, 2007, 138, 89-94.
41. Cherng Yie-Jia, Synthesis of substituted pyridines by the reactions of halopyridines with sulfur, oxygen and carbon nucleophiles under focused microwave radiation, *Tetrahedron*, 2002, 58, 4931-4935.
42. Torregrosa R., Pastor I., Yus M., Solvent-free direct regioselective ring opening of epoxides with imidazoles, *Tetrahedron*, 2007, 63, 469-473.
43. Schmidt A., Mordhorst T., Habeck T., Synthesis of new pyridines with oligocations and oxygen nucleophiles, *Org. Let.*, 2002, 4 (8), 1375-1377.
44. Schmidt A., Mordhorst T., Nieger M., Heteroarenium salts in synthesis. Highly functionalized tetra and pentasubstituted pyridines, *Tetrahedron*, 2006, 62, 1667-1674.
45. Gamez P., Simons C., Aromí G., Driessen W., Challa G., Reedijk J., Small Heterocyclic ligands improve the copper-catalyzed oxidative coupling of 2,6-dimethylphenol to poly(2,6-dimethyl-1,4-phenylene ether), *App. Cat.*, 2001, 214, 187-192.