



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE UN INTERMEDIARIO
PARA LA OBTENCIÓN DE BENCIMIDAZOLES.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Q U Í M I C O

PRESENTA
PEDRO DÍAZ DE LEÓN LUNA



México, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **PROFESOR:** JOSÉ MANUEL MENDEZ STIVALET

VOCAL: **PROFESOR:** FERNANDO LEÓN CEDEÑO

SECRETARIO: **PROFESOR:** ROSA ISELA DEL VILLAR MORALES

1ER. SUPLENTE: **PROFESOR:** GUILLERMINA YAZMIN ARELLANO SALAZAR

2° SUPLENTE: **PROFESOR:** CRISTINA DEL CARMEN JIMENEZ CUIEL

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: División de Estudios de Posgrado,
Departamento de Química Orgánica, Laboratorio 203, Edificio B, Facultad
de Química, UNAM.

ASESOR DEL TEMA: **Q. FERNANDO LEÓN CEDEÑO**

(nombre y firma)

SUSTENTANTE (S): **PEDRO DÍAZ DE LEÓN LUNA**

(nombre (s) y firma (s))

Agradecimientos.

Primero, el agradecimiento más importante que tengo que hacer es para la Universidad Nacional Autónoma de México que me brindó la oportunidad de formar parte de ella, ya que aquí pude formarme académicamente de una manera amplia y satisfactoria.

Le agradezco al profesor Fernando León por aceptarme en su grupo de investigación y el apoyo que me dio durante mi estancia en el laboratorio que esta a su cargo, le agradezco mucho el haber dirigido este trabajo de investigación y juntos haber dado claridad al mismo hasta donde se logró llegar. Los mejores cursos de química orgánica que llevé durante la carrera se los debo a usted, me ayudo mucho durante mi formación.

Les agradezco a mis compañeros del laboratorio 203 en el departamento de orgánica en la división de estudios de posgrado por haberme aceptado en su grupo, a Jacobo Ríos Quiroz por sus consejos y ayuda en este trabajo, a Israel Benitez por su ayuda en la parte experimental, a Martha Menes y Cristina del Carmen Jiménez por sus consejos, así también a Olivia y Efraín por su compañía.

Agradezco mucho al profesor José Manuel Méndez Stivalet y a la profesora Rosa Isela del Villar Morales por las aportaciones que realizaron y el tiempo que dedicaron en revisar la información recabada en este trabajo de investigación.

También es de agradecer a la Química Georgina Duarte y la Química Maricela Rodríguez por el apoyo recibido en el departamento de la USAI, espectroscopía de masas e infrarrojo, respectivamente.

Durante la carrera muchos profesores fueron de una gran inspiración para mí ya que gracias a ellos me impuse la meta de mejorar y aprender más de ellos, las personas con las que estoy agradecido son; Enrique Solis, Martín Iglesias, Claudia García Aranda, Raquel Ortega, Erika Marti, Fernando León, Alain Quere, Fernando Rascón, Kenia Zamora, Angel Guzmán, Thalina Rodríguez Fernández,

Lauro Bucio Galindo, Juventino García Alejandre, Fernando Colmenares Landin, Fernando Pérez Lara, Jorge Isaac Hernández Velasco, José Federico del Río, Hector Israel Basave Rivera, todas estas personas formaron parte importante de mi formación académica.

En mi larga estadía en la Facultad de Química, conocí a muchas personas que fueron importantes para mí ya que de ellos aprendí a ser perseverante, dedicado, que en los momentos más difíciles todavía se puede lograr realizar las metas propuestas, no rendirse es mejor que darse por vencido, de nada sirve dejar las cosas a medias, también entre estas personas están mis amigos de la preparatoria que aunque no estudiamos la misma carrera siempre estuvieron presentes; les agradezco por haberme considerado su amigo.

A Ileana que me has apoyado tanto durante buena parte de la carrera y después de ella, contigo he aprendido muchas cosas que han valido la pena, fue un gusto estar a tu lado durante esta etapa académica que termina, ahora sólo nos queda seguir hacia delante y no detenernos a pesar de los tropiezos que tengamos, de una forma u otra los superaremos.

El último agradecimiento que dedico es a mi familia que me apoyaron lo más que se pudo durante mi estancia en esta facultad, tarde pero lo conseguí....

DEDICATORIAS.

Mirar hacia adelante es seguir avanzando, detenerse y mirar hacia atrás no quiere decir que uno se da por vencido, simplemente es observar el largo camino que se ha recorrido.

Autor desconocido.

Índice general

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN.	13
INTRODUCCIÓN.	13
Capítulo 2. OBJETIVOS.	17
OBJETIVOS.	17
2.1. OBJETIVOS PARTICULARES.	17
Capítulo 3. ANTECEDENTES.	18
ANTECEDENTES.	18
3.1. GARRAPATA DEL GÉNERO BOOPHILUS.	18
3.1.1. GENERALIDADES.	18
3.1.2. DISTRIBUCIÓN DE <i>BOOPHILUS</i> EN EL MUNDO.	19
3.1.3. DISTRIBUCIÓN DE LA GARRAPATA BOOPHILUS EN AMÉRICA.	20
3.1.4. IMPORTANCIA SANITARIA.	21
3.1.5. CONTROL QUÍMICO.	21
3.1.6. PRIMEROS CASOS DE RESISTENCIA A IXODICIDAS EN MÉXICO.	23
3.1.7. DETERMINACIÓN DE LA RESISTENCIA A IXODICIDAS EN GARRAPATAS.	25
3.1.8. FENÓMENO DE RESISTENCIA.	26
3.1.9. RESISTENCIA A PIRETROIDES.	27
3.1.10. RESISTENCIA A ORGANOFOSFORADOS.	28
3.1.11. RESISTENCIA A AMIDINAS.	29
3.1.12. IMPORTANCIA DE LOS BENCIMIDAZOLES.	30
Capítulo 4. HIPÓTESIS.	32
HIPÓTESIS.	32
Capítulo 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	33
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	33
5.1. CARACTERIZACIÓN DE LA 3-FLUOROACETANILIDA.	33
5.1.1. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN (RMN- ¹ H).	33

5. 1. 2.	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO (RMN- ¹³ C).	35
5. 1. 3.	ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO, (IR).	37
5. 1. 4.	ESPECTROMETRIA DE MASAS.	38
5. 2.	CARACTERIZACION DE LA 2-NITRO-5-FLUOROACETANILIDA.	40
5. 2. 1.	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN (RMN- ¹ H).	40
5. 2. 2.	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO (RMN- ¹³ C).	43
5. 2. 3.	ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO, (IR).	45
5. 2. 4.	ESPECTROMETRIA DE MASAS.	47
5. 3.	SINTESIS DE 2-NITRO-5-(3,5-DICLOROFENIL)AMINOACETANILIDA.	48
5. 4.	CARACTERIZACION DE 2-NITRO-5-(4-METOXIFENIL)AMINOACETANILIDA.	49
5. 4. 1.	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN (RMN- ¹ H).	51
5. 4. 2.	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN (RMN- ¹ H). INTERCAMBIO CON D ₂ O.	53
5. 4. 3.	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO (RMN- ¹³ C).	55
5. 4. 4.	ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO, (IR).	57
5. 4. 5.	ESPECTROMETRIA DE MASAS	58
5. 5.	SINTESIS DE LA 2-AMINO-5-(4-METOXIFENIL)AMINOACETANILIDA.	61
Capítulo 6. DESARROLLO EXPERIMENTAL.		63
DESARROLLO EXPERIMENTAL.		63
6. 1.	SINTESIS DE 3-FLUOROACETANILIDA.	63
6. 2.	SINTESIS DE LA 2-NITRO-5-FLUOROACETANILIDA.	64
6. 3. 1.	SINTESIS DE 2-NITRO-5-(4-METOXIFENIL)AMINOACETANILIDA EN AUSENCIA DE BASE.	65
6. 3. 2.	SINTESIS DE 2-NITRO-5-(4-METOXIFENIL)AMINOACETANILIDA EN PRESENCIA DE BASE.	66
Capítulo 7. CONCLUSIONES.		67
CONCLUSIONES.		67

ANEXOS.	68
8. 1. ARSENICALES.	68
8. 2. ORGANOCORADOS.	68
8. 3. ORGANOFOSFORADOS.	69
8. 4. PIRETROIDES SINTÉTICOS.	71
8. 5. AMIDINAS.	72
8. 6. LACTONAS MACROCÍCLICAS.	73
8. 7. FENILUREAS (INHIBIDORES DEL CRECIMIENTO).	74
8. 8. FENILPIRAZOLONAS.	75
BIBLIOGRAFÍA.	76

Índice de esquemas.

Esquema 4.1.	Ruta sintética a probar.	32
Esquema 5.1.	De manera arbitraria se asigna prioridad a los protones del anillo aromático de la 3-fluoroacetanilida.	34
Esquema 5.2.	En el esquema se muestra la asignación realizada para cada carbono de la 3-fluoroacetanilida.	36
Esquema 5.3.	En el esquema se muestran los valores aproximados de los desplazamientos químicos para cada carbono de la 3-fluoroacetanilida.	37
Esquema 5.4.	De manera arbitraria se asigna prioridad a los protones del anillo aromático de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.	41
Esquema 5.5.	Esquema 5.5. Diagrama de árbol para el tipo de interacciones que presenta el protón H _a , el desplazamiento químico de este protón es de 8.29 ppm.	42
Esquema 5.6.	Esquema 5.6. Diagrama de árbol para el tipo de interacciones que presenta el protón H _b , el desplazamiento químico de este protón es de 6.88 ppm.	42
Esquema 5.7.	Esquema 5.7. Diagrama de árbol para el tipo de interacciones que presenta el protón H _c , el desplazamiento químico de este protón es de 8.63 ppm.	43
Esquema 5.8.	En el esquema se muestra la asignación realizada para cada carbono de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.	44
Esquema 5.9.	En el esquema se muestran los valores aproximados de los desplazamientos químicos para cada carbono de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.	45
Esquema 5.10.	Ruta de síntesis a probar para la obtención de la 2-nitro-5-(3,5-diclorofenil)aminoacetanilida.	48
Esquema 5.11.	En el esquema se muestran los valores de las constantes de disociación ácida respecto a la escala H ₃ O ⁺ /OH ⁻ para cada compuesto.	50
Esquema 5.12.	De manera arbitraria se asigna prioridad a los protones de los anillos aromáticos para el producto SNA 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.	52
Esquema 5.13.	En el esquema se muestra la asignación realizada para cada carbono del producto SNA 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.	56
Esquema 5.14.	En el esquema se muestran los valores aproximados de los desplazamientos químicos para cada carbono del producto SNA 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.	57
Esquema 5.15	Ruta sintética a probar para la obtención de derivados de bencimidazol.	61
Esquema 5.16	Reducción del grupo nitro del producto SNA.	62

Índice figuras.

Figura 1.1.	Ejemplo de un compuesto a base de arsénico.	13
Figura 1.2.	Ejemplo de un compuesto organoclorado.	13
Figura 1.3.	Ejemplo de un compuesto organofosforado, en este caso se trata de un éster del ácido tiofosfórico, también pueden ser ésteres del ácido fosfórico.	14
Figura 1.4.	Ejemplo de un piretroide sintético.	14
Figura 1.5.	Ejemplo de una lactona macrocíclica.	14
Figura 1.6.	Estructura química del bencimidazol.	15
Figura 1.7.	Estructura química del Amitraz.	16
Figura 3.1.	Hembra de <i>Boophilus microplus</i> (izquierda) y hembra de <i>Amblyomma cajennense</i> (derecha) repletas que parasitan el ganado bovino del trópico Mexicano.	18
Figura 3.2.	Bovino <i>Bos indicus</i> (izquierda) de la raza Nerole que presenta mayor resistencia a la infestación con garrapatas que el ganado <i>Bos taurus</i> (derecha) de la raza Parda Alpina.	20
Figura 3.3.	Distribución geográfica de <i>Boophilus microplus</i> en México.	21
Figura 3.4.	Izquierda, bovino bañado con garrapaticida con bomba de mochila (aspersión) para el control de garrapatas. Derecha, bovino bañado con garrapaticida en shampoo.	22
Figura 3.5.	Ejemplos de algunos compuestos organoclorados utilizados en el control químico de plagas, ver anexo 8.2.	22
Figura 3.6.	Ejemplos de ixodicidas organofosforados, ver anexo 8.3.	22
Figura 3.7.	Ejemplos de piretroides sintéticos utilizados en el control de plagas.	23
Figura 3.8.	Ejemplos de amidinas utilizadas actualmente en el control de plagas.	23
Figura 3.9.	Distribución geográfica de <i>Boophilus microplus</i> en los estados en los que se ha reportado resistencia a los ixodicidas.	24
Figura 3.10.	Garrapata <i>Boophilus microplus</i> , hembra repleta ovipositando.	25
Figura 3.11.	Pasos que se siguen para realizar la prueba de paquete de larvas. A) Incubación de garrapatas repletas, B) Postura de huevos, C) Obtención de larvas, D) Dilución de los productos a evaluar, E) Realización de paquetes de larvas para la obtención de resultados, F) Incubación de los paquetes de larvas.	26

Figura 3.12.	En la parte de arriba se muestra una representación de una Acetilcolinesterasa insensible a la acción de piretroides sintéticos. En la parte de abajo se muestra una representación de una Acetilcolinesterasa sensible a la acción de piretroides sintéticos.	27
Figura 3.13.	Representación esquemática de la proteína que le confiere resistencia a la garrapata <i>Boophilus microplus</i> hacia los piretroides.	28
Figura 3.14.	Bencimidazol (estructura base).	30
Figura 3.15.	Estructura química del Omeprazol.	31
Figura 3.16.	Estructura química del Astemizol.	31
Figura 5.1.	Espectro de RMN- ¹ H de la 3-fluoroacetanilida.	34
Figura 5.2.	Espectro de RMN- ¹³ C de la 3-fluoroacetanilida.	35
Figura 5.3.	Espectro de Infrarrojo de la 3-fluoroacetanilida.	38
Figura 5.4.	Espectro de masas de la 3-fluoroacetanilida.	39
Figura 5.5.	Espectro de RMN- ¹ H de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.	41
Figura 5.6.	Espectro de RMN- ¹³ C de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.	44
Figura 5.7.	Espectro de Infrarrojo de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.	46
Figura 5.8.	Espectro de masas de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.	47
Figura 5.9.	Espectro de RMN- ¹ H para el producto de <i>Sustitución Nucleofílica Aromática</i> 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.	52
Figura 5.10.	Espectro de RMN- ¹ H para el producto de <i>Sustitución Nucleofílica Aromática</i> 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida, intercambio con D ₂ O.	54
Figura 5.11.	Espectro de RMN- ¹³ C para el producto <i>SNA</i> 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.	55
Figura 5.12.	Espectro de Infrarrojo para el producto <i>SNA</i> 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.	58
Figura 5.13.	Espectro de masas para la 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.	59
Figura 8.1	Ejemplo de compuestos a base de arsénico.	68
Figura 8.2	Ejemplos de organoclorados.	69
Figura 8.3	Ejemplo de un organofosforado, coumafos.	70
Figura 8.4	Ejemplo de un organofosforado, clorfenvinfos.	70
Figura 8.5	Ejemplo de un organofosforado, clorpirifos.	71
Figura 8.6	Ejemplo de un organofosforado, diazinon.	71
Figura 8.7	Ejemplo de un piretroide sintético, permetrina.	72

Figura 8.8	Ejemplo de piretroides sintéticos, deltametrina y cipermetrina.	72
Figura 8.9	Ejemplo de un piretroide sintético, flumetrina.	72
Figura 8.10	Ejemplo de amidinas, amitraz y clordimeform.	73
Figura 8.11	Ejemplo de lactonas macrocíclicas, abamectina y emamectina.	74
Figura 8.12	Ejemplo de fenilureas, fluazuron, diflubenzuron, teflubenzuron y flufenoxuran.	75
Figura 8.13	Ejemplo de una fenilpirazolona, fipronil.	75

Índice de tablas.

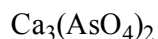
Tabla 5.1.	RMN- ¹ H de la 3-fluoroacetanilida.	35
Tabla 5.2.	Constantes de acoplamiento entre carbono y flúor de la 3-fluoroacetanilida.	37
Tabla 5.3.	Reacción de nitración en función de la temperatura.	40
Tabla 5.4.	RMN- ¹ H de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.	43
Tabla 5.5.	Constantes de acoplamiento entre carbono y flúor de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.	45
Tabla 5.6.	Reacción de SNA, determinación de parámetros.	49
Tabla 5.7.	Reacción de SNA en función de los equivalentes de sustrato y de base.	50
Tabla 5.8.	Determinación de la influencia de la fuerza de la base en la reacción de <i>Sustitución Nucleofílica Aromática</i> .	51
Tabla 5.9.	RMN- ¹ H de la 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.	53
Tabla 5.10.	RMN- ¹ H de la 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida, intercambio con D ₂ O.	54
Tabla 5.11.	Desplazamientos químicos de ¹³ C para la 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.	56
Tabla 5.12	Reacción de reducción del grupo nitro del producto SNA.	62

Capítulo 1.

INTRODUCCIÓN.

La garrapata *Boophilus microplus* es un ácaro ixódido, ectoparásito hematófago y es uno de los más importantes vectores de enfermedades.^[3] El impacto económico negativo de *Boophilus microplus* a la ganadería se debe a efectos directos e indirectos. Su efecto directo sobre la producción es el daño a las pieles por acción de las picaduras, pérdida de sangre y efectos tóxicos que inciden sobre la ganancia de peso de los animales y en la producción de leche. Las garrapatas también producen bajas en la fertilidad del ganado, mayor tiempo de engorda y la dificultad en la importación de razas especializadas en la producción de carne y leche. El efecto indirecto está dado por las enfermedades que transmiten tales como *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* y *Anaplasma marginale*.^[6]

Una de las estrategias más utilizadas para controlar la infestación con garrapatas *Boophilus microplus* en bovinos es la aplicación de ixodicidas sobre el cuerpo de estos a intervalos específicos, los cuales están determinados por la región ecológica, la especie a combatir y la eficacia residual del ixodicida a utilizar.^[4] Los productos que se han utilizado para el control de las garrapatas incluyen compuestos arsenicales, organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides sintéticos, amidinas y lactonas macrocíclicas.^[9]



Arseniato de Calcio
(Polvo de Cucumber)

Figura 1.1. Ejemplo de un compuesto a base de arsénico.

DDT (diclorodifeniltricloroetano)

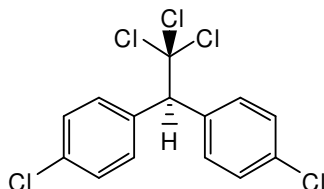


Figura 1.2. Ejemplo de un compuesto organoclorado.

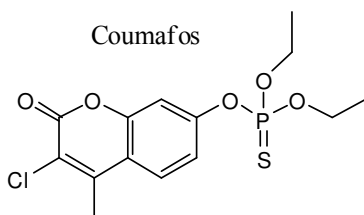


Figura 1.3. Ejemplo de un compuesto organofosforado, en este caso se trata de un éster del ácido tiosfosfórico, también pueden ser ésteres del ácido fosfórico.

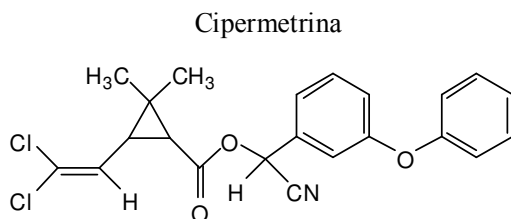


Figura 1.4. Ejemplo de un piretroide sintético.

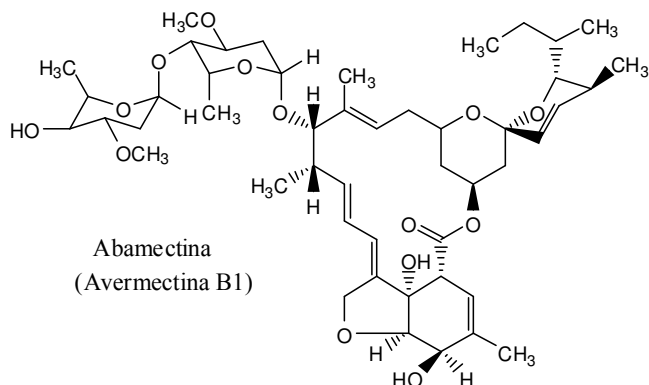


Figura 1.5. Ejemplo de una lactona macrocíclica.

Los ixodicidas han sido utilizados con éxito en el control de las garrapatas, sin embargo, su uso irracional ha ocasionado la generación de cepas de garrapatas resistentes a la acción de estos productos químicos.^[9] La presión selectiva ejercida sobre las garrapatas debido a los tratamientos con ixodicidas favorece que se presente el fenómeno de resistencia.^[6] La resistencia de *Boophilus microplus* hacia compuestos organofosforados y recientemente a los piretroides, se ha detectado en áreas en las cuales estos compuestos ya no son efectivos.

El amitraz es un compuesto químico perteneciente a las formamidinas, su eficacia radica en la capacidad de inhibir la oviposición en las hembras ingurgitadas interfiriendo en su ciclo evolutivo. Es uno de los principios activos más usado como acaricida en los últimos años, lo que ha ocasionado el surgimiento de poblaciones de *Boophilus microplus* resistentes a él.

El fracaso del control químico contra la garrapata *Boophilus microplus* se debe al uso de procedimientos inadecuados, aplicación ineficaz del acaricida, condiciones estacionales desfavorables o bien, a la aparición de un mecanismo de resistencia.^[12]

En los últimos treinta años, la química de los derivados del bencimidazol (ver figura 1.6) ha tomado un auge enorme. En la actualidad siguen desarrollándose nuevas técnicas de síntesis y se ha encontrado un gran número de propiedades y aplicaciones novedosas. Una de las aplicaciones de los bencimidazoles es que son componentes activos involucrados en una gran variedad de procesos biológicos; algunos son componentes de fungicidas, bactericidas y herbicidas.^[16]

Son utilizados como antibióticos, antihelmínticos y en medicamentos para el tratamiento de la amibiasis. Pueden presentar actividad antiprotozoaria, antiviral y antineoplásica e incluso son usados en el tratamiento de enfermedades parasitarias.

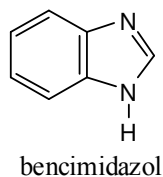


Figura 1.6. Estructura química del bencimidazol.

Debido a que ha comenzado a presentarse el fenómeno de resistencia en *Boophilus microplus* frente al acaricida Amitraz (ver figura 1.7), en el presente trabajo de investigación se propone realizar la síntesis de un intermediario que posteriormente servirá para la obtención de bencimidazoles, los cuales se espera que demuestren ser eficaces en el control de este animal; dicha

actividad ixodida se determinará mediante ensayos biológicos trabajando en conjunto con la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

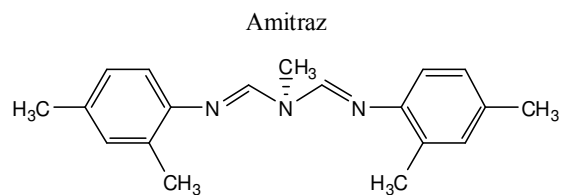


Figura 1.7. Estructura química del Amitraz.

Capítulo 2.

OBJETIVOS.

- 1) Establecer una ruta de síntesis que permita obtener un intermediario clave en la obtención de bencimidazoles.
- 2) Una vez obtenidos los diferentes derivados de bencimidazol, evaluar su posible actividad ixodida trabajando en conjunto con la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia en un proyecto multidisciplinario.

2.1. OBJETIVOS PARTICULARES.

- 1) Establecer las condiciones óptimas para la síntesis de la 3-fluoroacetanilida.
- 2) Establecer una ruta sintética que favorezca la formación del isómero 2-nitro-5-fluoroacetanilida.
- 3) Realizar un estudio en función del número de equivalentes de sustrato y de base en un baño de temperatura controlada para la reacción de **Sustitución Nucleofílica Aromática** sobre el sustrato 2-nitro-5-fluoroacetanilida.

Capítulo 3.

ANTECEDENTES.

3. 1. GARRAPATA DEL GÉNERO BOOPHILUS.

3. 1. 1. GENERALIDADES.

La mitad del ganado del mundo es afectado por una o varias enfermedades transmitidas por las garrapatas que son la mayor limitante en la cría de ganado, principalmente en las zonas tropicales y subtropicales.

En México, aproximadamente el 40% del territorio nacional, que se extiende por 197'225,000 hectáreas esta cubierto por pastos naturales y los cuales se aprovechan para la cría del ganado bovino productor de carne, siendo las regiones costeras y del sureste donde se crían el 70% de los 30 millones de cabezas con las que cuenta el país.

Sin embargo, dichas condiciones favorecen también la presencia de una serie de problemas sanitarios entre los cuales destacan por su importancia las parasitosis ocasionadas por las garrapatas principalmente de los géneros *Boophilus* y *Amblyomma*.

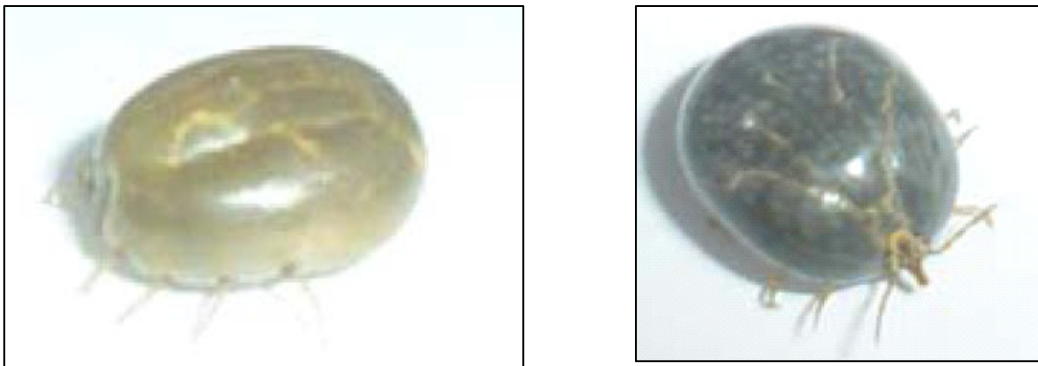


Figura 3.1. Hembra de *Boophilus microplus* (izquierda) y hembra de *Amblyomma cajennense* (derecha) repletas que parasitan el ganado bovino del trópico Mexicano.

Otros factores que contribuyen acentuando el problema económico en las explotaciones pecuarias por la presencia de garrapatas, se refieren a

decremento en la producción de carne y leche, así como al deterioro de pieles a consecuencia de las picaduras. Por otro lado, también se ha visto que las infestaciones ocasionan una disminución de las defensas inmunológicas, lo que ocasiona un incremento en las enfermedades que padece el ganado bovino. Las garrapatas además afectan la capacidad reproductiva, bajando los índices de fertilidad, provocando trastornos metabólicos sobre todo en animales jóvenes, retrasando su desarrollo corporal.

Todo lo anterior permite entender las razones por las cuales las garrapatas del género *Boophilus* son la principal causa de pérdidas en la ganadería nacional, y esto constituye una limitante para la introducción de razas altamente especializadas en la producción de leche y carne.

3. 1. 2. DISTRIBUCIÓN DE *BOOPHILUS* EN EL MUNDO.

El género *Boophilus* presenta 5 especies a nivel mundial, *Boophilus decoloratus* se encuentra distribuida en casi todo el continente Africano, excepto en las áreas secas y tropicales lluviosas; *Boophilus kohlsi* localizada en los climas secos de Jordán; *Boophilus geigy* que se encuentra en el oeste y centro de África; *Boophilus annulatus* que actualmente se encuentra en México y África, y por último *Boophilus microplus* la cual se encuentra distribuida aproximadamente entre los paralelos 32 norte y sur encontrándose especialmente en regiones tropicales de América, África, Australia y Asia. Esta última especie es la que presenta mayor una abundancia en relación a otros ixodidos que también parasitan al ganado bovino.

Género	Especie	Localización
<i>Boophilus</i>	<i>decoloratus</i>	Casi todo el Continente Africano excepto en áreas secas y tropicales lluviosas
<i>Boophilus</i>	<i>kohlsi</i>	Climas secos de Jordán
<i>Boophilus</i>	<i>geigy</i>	Oeste y Centro de África
<i>Boophilu</i>	<i>annulatus</i>	México y África
<i>Boophilus</i>	<i>microplus</i>	Regiones tropicales de América, África, Australia y Asia

3. 1. 3. DISTRIBUCIÓN DE LA GARRAPATA BOOPHILUS EN AMÉRICA.

Este parásito se originó en Asia, lugar donde se desarrolló por miles de años en estrecho contacto con el ganado cebuino (*Bos indicus*), el cebú es una subespecie de bovino doméstico. Debido a su coevolución esta especie bovina desarrollo y ha mantenido cierto grado de resistencia, mientras que las razas de ganado continental (*Bos taurus*) son susceptibles a este ectoparásito.^[12]

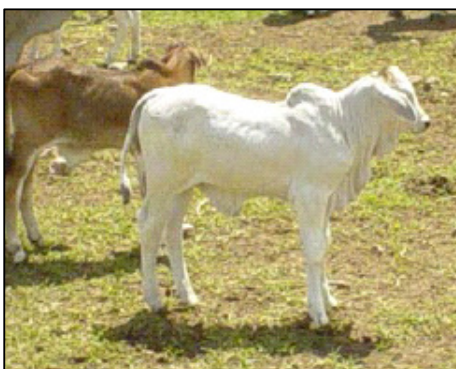


Figura 3.2. Bovino *Bos indicus* (izquierda) de la raza Nerole que presenta una mayor resistencia a la infestación con garrapatas que el ganado *Bos taurus* (derecha) de la raza Parda Alpina.

Las garrapatas del ganado bovino *Boophilus microplus* y *Boophilus annulatus* llegaron al Continente Americano junto con el ganado bovino desde la época de la colonia, con ganado traído por los españoles. Su distribución actual en América comprende desde la frontera entre los Estados Unidos y México, hasta la parte norte de Argentina, siendo abundante en las regiones tropicales bajas y en el ganado de raza europea.

En México ocupan una gran extensión territorial, sobreponiéndose en la región Centro-Sur. Con respecto a la *Boophilus microplus* a esta se le encuentra con mayor frecuencia y abundancia en las zonas tropicales bajas en donde coexiste con *Amblyomma cajennense* (temperatura y humedad altas), la *Boophilus annulatus* soporta menor humedad y temperatura y se le localiza preferentemente hacia el norte principalmente en la parte norte de Sinaloa, Coahuila, Nuevo León, Baja California, Durango y Jalisco.

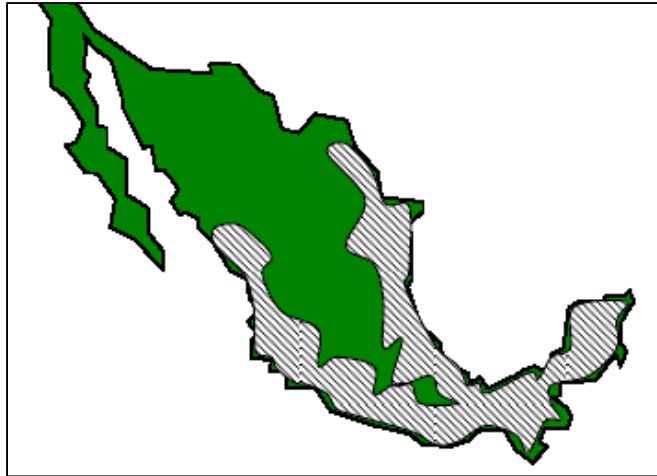


Figura 3.3. Distribución geográfica de *Boophilus microplus* en México. 

3. 1. 4. IMPORTANCIA SANITARIA.

La garrapata *Boophilus microplus* es un ácaro ixódido, ectoparásito hematófago^[6] y es uno de los más importantes vectores de enfermedades. El impacto económico negativo de *Boophilus microplus* a la ganadería se debe a efectos directos e indirectos. Su efecto directo sobre la producción es el daño a las pieles por acción de las picaduras, pérdidas de sangre y efectos tóxicos, además existe un efecto directo sobre la ganancia de peso de los animales y en la producción de leche. Las garrapatas también producen bajas en la fertilidad del ganado, mayor tiempo de engorda y la dificultad en la importación de razas mejoradas para incrementar la calidad genética en áreas infestadas por garrapatas. El efecto indirecto está dado por los agentes que transmiten como *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* y *Anaplasma marginale*.^[9] En México y en otros países de América Latina la resistencia a acaricidas se ha convertido en un problema que va en aumento.^[3]

3. 1. 5. CONTROL QUÍMICO.

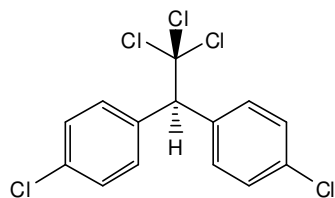
Una de las estrategias más utilizadas para controlar la infestación con garrapatas *Boophilus microplus* en bovinos es la aplicación de ixodicidas sobre el cuerpo de estos a intervalos específicos, los cuales están determinados por la región ecológica, la especie a combatir y la eficacia residual del ixodicida a utilizar.^[4]



Figura 3.4. Izquierda, bovino bañado con garrapaticida con bomba de mochila (aspersión) para el control de garrapatas. Derecha, bovino bañado con garrapaticida en shampoo.

Los productos que se han utilizado para el control de las garrapatas incluyen compuestos arsenicales, organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides sintéticos, amidinas y lactonas macrocíclicas.^[9]

DDT (diclorodifeniltricloroetano)



Endosulfano

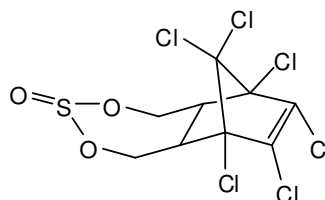
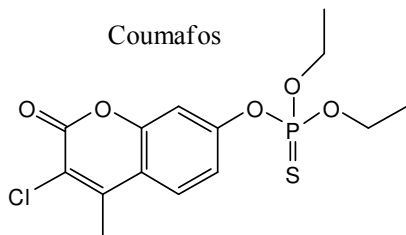


Figura 3.5. Ejemplos de algunos compuestos organoclorados utilizados en el control químico de plagas, ver anexo 8.2.

Coumafos



Clorfenvinfos

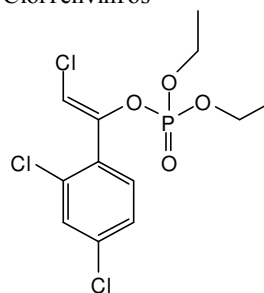


Figura 3.6. Ejemplos de ixodicidas organofosforados, ver anexo 8.3.

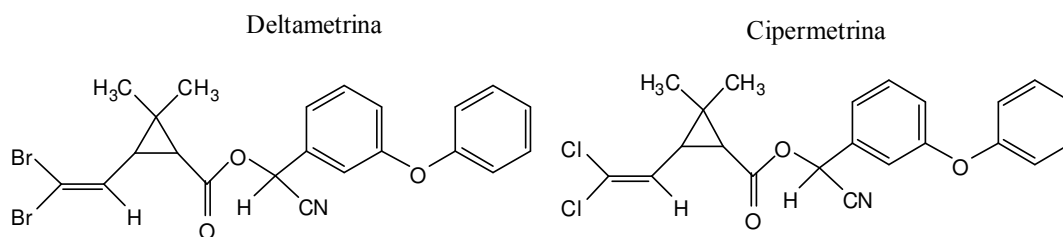


Figura 3.7. Ejemplos de piretroides sintéticos utilizados en el control de plagas.

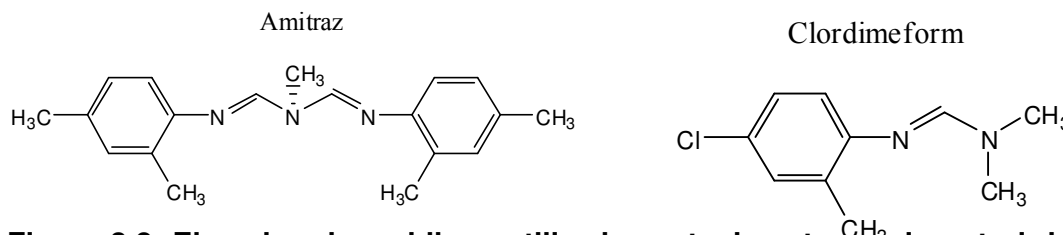


Figura 3.8. Ejemplos de amidinas utilizadas actualmente en el control de plagas.

3. 1. 6. PRIMEROS CASOS DE RESISTENCIA A IXODICIDAS EN MÉXICO.

La presencia de la resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* hacia los ixodicidas organofosforados y organoclorados en México, se documentó por primera vez en el año de 1981, siete años después de que comenzaron a utilizarse en forma intensiva y periódica. Se demostró que la distribución de la resistencia era amplia en la región este y noreste de México (en el área de la Huasteca), por lo cual las autoridades federales de la Dirección General de Sanidad Animal autorizaron el registro en 1986 de los piretroides y amidinas como una alternativa de control de la resistencia a los organofosforados, iniciándose así el uso de estos ixodicidas.^[4]

Siete años después, en 1993 se detectaron los primeros casos de resistencia a ixodicidas piretroides mediante el ensayo de paquete de larvas con dosis discriminantes identificándose cepas doble resistentes a piretroides y organofosforados, con una distribución geográfica en regiones ganaderas en la zona del Golfo de México, noreste y sur de Tamaulipas, al este de San Luis Potosí, al sureste de Tabasco, al noreste de Chiapas, y al norte y al sur del estado de Veracruz.

A partir de 1993 el surgimiento de cepas de garrapatas *Boophilus microplus* doble resistentes a organofosforados y piretroides hizo que las autoridades de Sanidad Animal recomendaran el uso del Amitraz para el control de cepas resistentes, por lo que después de siete años de su uso, la posibilidad de que en regiones de Tabasco y Tamaulipas (donde se presentó por primera vez la doble resistencia) se haya desarrollado la resistencia al Amitraz, la cual según antecedentes de otros países donde se ha seguido el mismo historial de uso de ixodicidas en forma intensiva, la resistencia se presentó en un periodo corto.^[4]

En México la presencia de resistencia a los ixodicidas ha tenido un periodo de aparición con las diferentes familias de ixodicidas utilizadas desde hace aproximadamente siete años. El Amitraz en el país se empezó a utilizar en forma intensiva a principios de 1993, debido a la presencia y dispersión de la resistencia de *Boophilus microplus* a los piretroides, por lo que el Amitraz se utilizó como una alternativa de control y posteriormente dentro de los programas intensivos de control de algunas explotaciones. El sistema de vigilancia implementado en México por las Autoridades de Salud Animal para la detección temprana de la resistencia a los ixodicidas permitió detectar el primer caso de resistencia al Amitraz en el país, la cepa "San Alfonso" en el estado de Tabasco.^[4]



Figura 3.9. Distribución geográfica de *Boophilus microplus* en los estados en los que se ha reportado resistencia a los ixodicidas.

3. 1. 7. DETERMINACIÓN DE LA RESISTENCIA A IXODICIDAS EN GARRAPATAS.

Asociado al creciente problema de la resistencia a ixodicidas, hay otro factor limitante; el diagnóstico de esta resistencia,^[3] las pruebas para determinar susceptibilidad a un producto acaricida son variadas. Sin embargo, la técnica de inmersión de adultos descrita por **Drummond** para teleoginas (garrapatas hembras ingurgitadas) es la referencia a nivel mundial aprobada por la FAO para la detección de resistencia.^[12]

El criterio de esta técnica para diagnosticar susceptibilidad o resistencia a un acaricida es la producción de huevos después del tratamiento. Se basa en la inmersión de teleoginas en varias concentraciones del acaricida incluyendo la dosis terapéutica recomendada por los fabricantes obteniendo el peso de la masa total de huevos, porcentaje de eclosión, eficacia y factor de resistencia al producto.



Figura 3.10. Garrapata *Boophilus microplus*, hembra repleta ovipositando.

Otra prueba utilizada es la técnica de inmersión de larvas de **Shaw**, la cual determina el porcentaje de mortalidad de larvas con concentraciones terapéuticas del acaricida.^[12] El inconveniente de esta prueba es que es impráctica no sólo por la cantidad de muestras que pueden analizarse por unidad de tiempo, sino por el tiempo mismo que toma el realizarla.^[3]

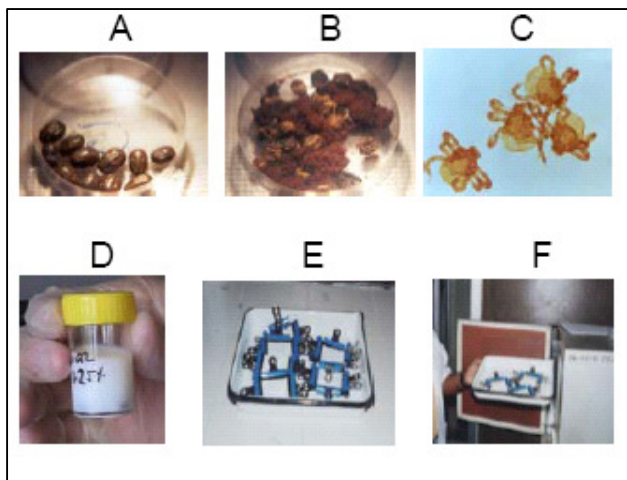


Figura 3.11. Pasos que se siguen para realizar la prueba de paquete de larvas. A) Incubación de garrapatas repletas, B) Postura de huevos, C) Obtención de larvas, D) Dilución de los productos a evaluar, E) Realización de paquetes de larvas para la obtención de resultados, F) Incubación de los paquetes de larvas.

Estas pruebas realizadas *in vitro* son una aproximación del comportamiento del principio activo *in vivo* y son útiles para detectar fallas en el manejo del compuesto acaricida durante la preparación y aplicación de los baños.

3. 1. 8. FENÓMENO DE RESISTENCIA.

La resistencia es la detección por medio de pruebas sensitivas de un aumento significativo de individuos dentro de una población de una misma especie capaces de tolerar dosis de droga o drogas que han resultado letales para la mayoría de los individuos de la misma especie.^[14] La resistencia es un proceso evolutivo que aparece por selección genética y se presenta en tres fases:

- a) Fase de establecimiento; es el momento en el que surge el alelo resistente en una población y el proceso se realiza por mutaciones naturales e independientes a la presión de selección.
- b) Fase de desarrollo; es el incremento en el número de individuos resistentes que ocurre por la tasa de sobrevivencia preferencial sobre individuos susceptibles después del uso de productos químicos.

c) Fase de emergencia; en este proceso el alelo de resistencia es común en la población que manifestará la ineficacia del acaricida.^[14]

3. 1. 9. RESISTENCIA A PIRETROIDES.

El desarrollo de la resistencia depende de la frecuencia de individuos resistentes en una población de garrapatas y de la intensidad de la presión de selección que se realiza con el empleo de ixodicidas. Cuando las poblaciones de garrapatas son presionadas con ixodicidas, se seleccionan poblaciones resistentes. En ranchos bovinos del sureste de México (Yucatán, Quintana Roo, Tabasco y Chiapas) actualmente la resistencia de *Boophilus microplus* a los piretroides es el problema más importante.^[10]

La acetilcolinesterasa ha sido identificada en las sinapsis en el sistema nervioso central de artrópodos, esta enzima termina con los impulsos nerviosos por catalizar la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina en la unión sináptica después de que los impulsos nerviosos son transmitidos a la membrana del axón donde ésta estimula la apertura de los canales de sodio. Normalmente los piretroides actúan al mantener los canales de sodio abiertos y causan la muerte por hiperexcitación.

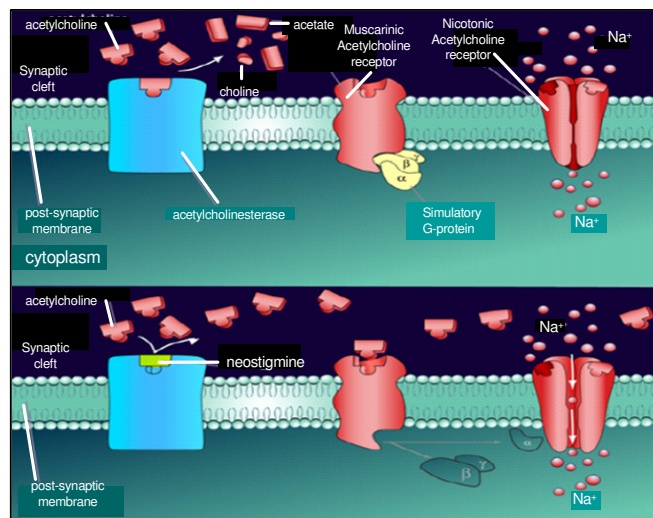


Figura 3.12. En la parte de arriba se muestra una representación de una Acetilcolinesterasa insensible a la acción de piretroides sintéticos. En la parte de abajo se muestra una representación de una Acetilcolinesterasa sensible a la acción de piretroides sintéticos.

El mecanismo de resistencia de *Boophilus microplus* a los piretroides es producido principalmente por la sustitución de Fenilalanina por Isoleucina en el fragmento transmembranal S6 del dominio III del canal de sodio, produciendo una modificación de la estructura del canal con alteración en la proyección estereoquímica del sitio de unión del canal con las moléculas de los piretroides, lo cual le confiere a la garrapata la característica de resistencia.

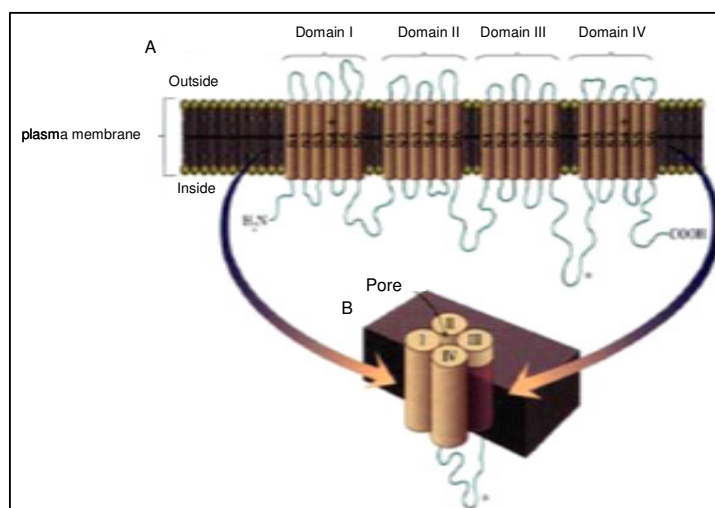


Figura 3.13. Representación esquemática de la proteína que le confiere resistencia a la garrapata *Boophilus microplus* hacia los piretroides.

La amplificación de este fragmento permitió demostrar que la mutación en el canal de sodio de *Boophilus microplus* es el mecanismo más importante que confiere resistencia en cepas aisladas en el sureste de México.^[10] Los piretroides deben ser usados en forma racional con poblaciones de garrapatas clasificadas como susceptibles a los piretroides, considerando que la resistencia de las garrapatas a los ixodicidas persisten por muchos años, especialmente las resistentes a los piretroides. Es necesario que se establezcan estrategias de control que reduzcan la presión de selección y que permitan prolongar la vida útil de los piretroides en México.

3. 1. 10. RESISTENCIA A ORGANOFOSFORADOS.

Los acaricidas organofosforados actúan uniéndose al sitio activo de la acetilcolinesterasa para prevenir la hidrólisis de la acetilcolina,^[7] aumentando los impulsos nerviosos a nivel de la sinapsis nerviosa debido a la acumulación

de la acetilcolina.^[8] La principal acción de los organofosforados sobre estos parásitos es la inhibición de la acetilcolinesterasa aumentando la concentración de acetilcolina, lo que produce una alteración de la transmisión neuromuscular y consecuente toxicidad. Es posible que el exceso de acetilcolinesterasa producido en estos ácaros compensa el efecto inhibitorio de los canales de sodio.

La resistencia a la mayoría de los organofosforados comúnmente involucra el secuestro o bien la hidrólisis del ixodicida en los tejidos del artrópodo,^[7] en la garrapata *Boophilus microplus* el análisis toxicológico y bioquímico de cepas resistentes a organofosforados ha demostrado que entre las principales enzimas implicadas en el metabolismo de estos acaricidas se encuentran las esterasas.^[7] Este grupo de enzimas ha sido reconocido como uno de los sistemas más importante en el metabolismo de compuestos xenobióticos y su mecanismo esta asociado con la producción masiva de enzimas hidrolíticas y de secuestro en varias especies de insectos.^[3]

La sobre expresión de esterasas hidrolíticas y de secuestro ha sido descrita en mosquitos y áfidos resistentes a organofosforados así como la presencia de mutaciones de punto dentro del sitio activo de la acetilcolinesterasa ha sido descrita en la mosca de la fruta.^[3] La actividad incrementada de enzimas oxidativas e hidrolíticas ha sido asociada con la resistencia a organofosforados, por lo que se ha propuesto como hipótesis una correlación entre los niveles incrementados de esterasas con la expresión fenotípica de resistencia a organofosforados lo que explica la sobreproducción de enzimas con actividad de esterasas en insectos resistentes en relación a cepas susceptibles.

El principal mecanismo de resistencia de *Boophilus microplus* mencionado en relación con la resistencia a ixodicidas organofosforados esta asociado con la presencia de una acetilcolinesterasa insensible a estos compuestos.^[3]

3. 1. 11. RESISTENCIA A AMIDINAS.

El amitraz es un compuesto químico perteneciente a las formamidinas y ha sido usado en diversos países por su habilidad de imitar la acción del

neurotransmisor octopamina en los artrópodos, causando una sobrestimulación sináptica.^[11] Su eficacia radica en la capacidad de inhibir la oviposición en las hembras ingurgitadas interfiriendo en su ciclo evolutivo. Es uno de los principios activos más usado como acaricida en los últimos años, lo que ha ocasionado el surgimiento de poblaciones de *Boophilus microplus* resistentes a él.

Tradicionalmente cuando falla un producto se cambia a otro principio o se aumenta la concentración y la frecuencia de los baños, siendo esta una de las principales causas de resistencia. Es necesario que el control de garrapatas este acompañado del conocimiento de su ciclo biológico y otros factores ambientales que son importantes.

El fracaso del control químico contra la garrapata *Boophilus microplus* se debe al uso de procedimientos inadecuados, la aplicación ineficaz del acaricida, las condiciones estacionales desfavorables o bien a la aparición de un mecanismo de resistencia. La decisión de desechar el producto afectado y la elección de uno alternativo sólo deberá adoptarse después de examinar con cuidado las características de la cepa resistente.^[12]

3. 1. 12. IMPORTANCIA DE LOS BENCIMIDAZOLES.

En los últimos treinta años, la química de los derivados del bencimidazol ha tomado un auge enorme, pues a pesar de que los primeros compuestos sintetizados se reportaron a finales del siglo XIX, en la actualidad siguen desarrollándose nuevas técnicas de síntesis y se ha encontrado un gran número de propiedades y aplicaciones novedosas.^[16]

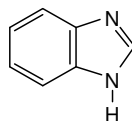


Figura 3.14. Bencimidazol (estructura base).

Una de las aplicaciones de los bencimidazoles es que son componentes activos involucrados en una gran variedad de procesos biológicos; algunos son componentes de fungicidas, bactericidas y herbicidas. Son utilizados como

antibióticos, antihelmínticos y en medicamentos para la amibiasis. Pueden presentar actividad antiprotozoaria, antiviral y antineoplásica e incluso son usados en el tratamiento de enfermedades parasitarias.^[16]

Un ejemplo de estos derivados de bencimidazol es el Omeprazol (5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il]metilsulfenil]-1H-bencimidazol), que desde su introducción al mercado en los años 70, ha sido un medicamento muy utilizado en el tratamiento de problemas gástricos, reflujo esofageal como potente antiácido y antiulceroso. Fue primero comercializado por AstraZeneca como la sal de magnesio, magnesio de omeprazol con el nombre comercial de Losec, Genoprazol y Prilosec.^[15]

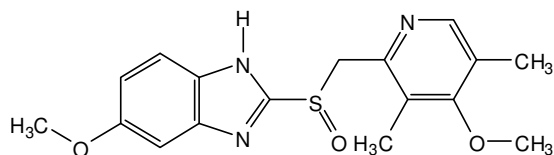


Figura 3.15. Estructura química del Omeprazol.

El Astemizol (1-[4-fluorobencil]-N-[1-[4-metoxifenetil]piperidin-4-il]-1H-bencimidazol -2-amina) es un reconocido antihistamínico, se usa en casos de alergias cutáneas como urticarias, estados pruriginosos, reacciones alérgicas producidas por alimentos o medicamentos, y picaduras de insectos. Asimismo se indica en alergias respiratorias como rinitis alérgica, fiebre del heno y asma extrínseca. Otras indicaciones las constituyen otras condiciones alérgicas como conjuntivitis alérgica y alergias por parásitos u hongos.^[15]

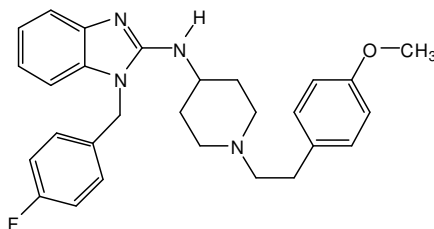


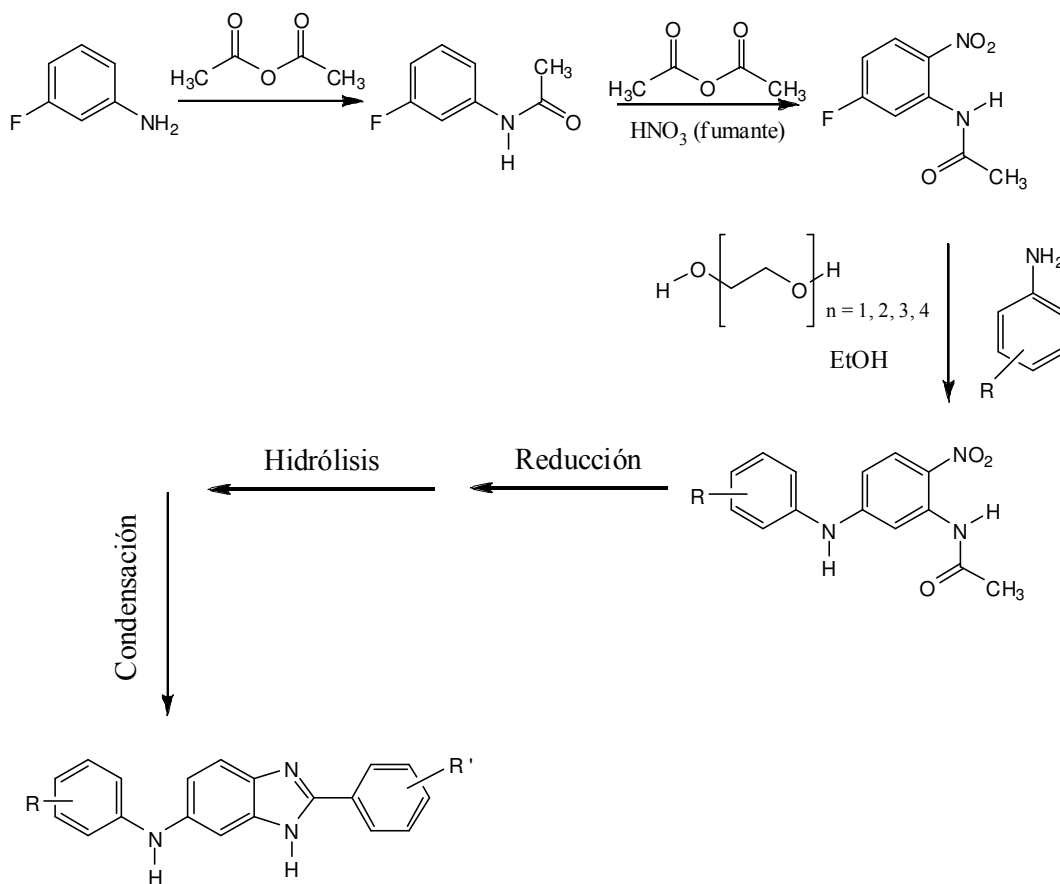
Figura 3.16. Estructura química del Astemizol.

Debido a que ha comenzado a presentarse el fenómeno de resistencia en *Boophilus microplus* frente al acaricida Amitraz, en el presente trabajo de investigación se ha propuesto sintetizar diferentes derivados del bencimidazol que se cree mostrarán eficacia en el control de este animal.

Capítulo 4.

HIPÓTESIS.

A través de la siguiente ruta de síntesis propuesta es posible obtener un intermediario que servirá posteriormente para la obtención de bencimidazoles, que pueden mostrar actividad biológica debido a sus características estructurales.



Esquema 4.1. Ruta sintética a probar.

Capítulo 5.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La caracterización de los productos obtenidos se realizó por diferentes técnicas espectroscópicas las cuales fueron; espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de protón (^1H) y carbono (^{13}C).

5. 1. CARACTERIZACIÓN DE LA 3-FLUOROACETANILIDA.

La síntesis de la 3-fluoroacetanilida se realizó en base a una de las técnicas encontradas en la literatura; se hizo uso de un anhídrido, en este caso anhídrido acético haciéndolo reaccionar con la 3-fluoroanilina. Esta técnica es similar a la desarrollada por *Schotten-Baumann*, en dicha técnica se hace uso de un halogenuro de acilo y se hace reaccionar con la amina de interés.

5. 1. 1. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN (RMN- ^1H).

En el espectro de RMN, a partir de valores de desplazamientos químicos encontrados en tablas, se determina que la señal que aparece en 2.17 ppm corresponde al grupo metilo ($-\text{CH}_3$) y el singulete que se observa en 8.70 ppm corresponde al protón del átomo de nitrógeno ($-\text{NH}-\text{COCH}_3$) del grupo amida (ver figura 5.1). Del grupo de señales que se observa en el intervalo de 6.74 a 7.52 ppm y que integran para 4 H, es difícil determinar las constantes de acoplamiento, la información que se determina de este espectro se resume en la tabla 5.1. Para corroborar la estructura propuesta se realizará el análisis por medio del espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13.

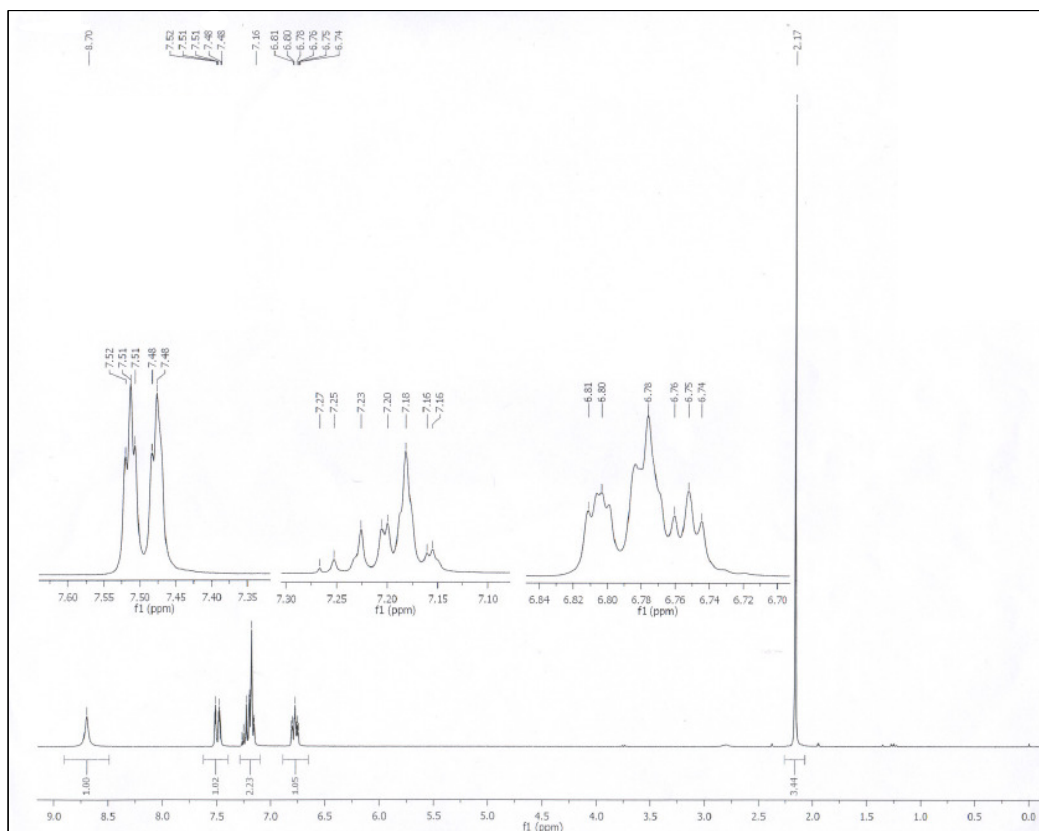
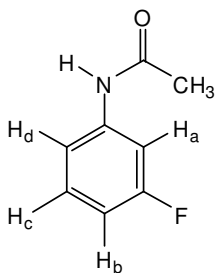


Figura 5.1. Espectro de RMN- ^1H de la 3-fluoroacetanilida.



Esquema 5.1. De manera arbitraria se asigna prioridad a los protones del anillo aromático de la 3-fluoroacetanilida.

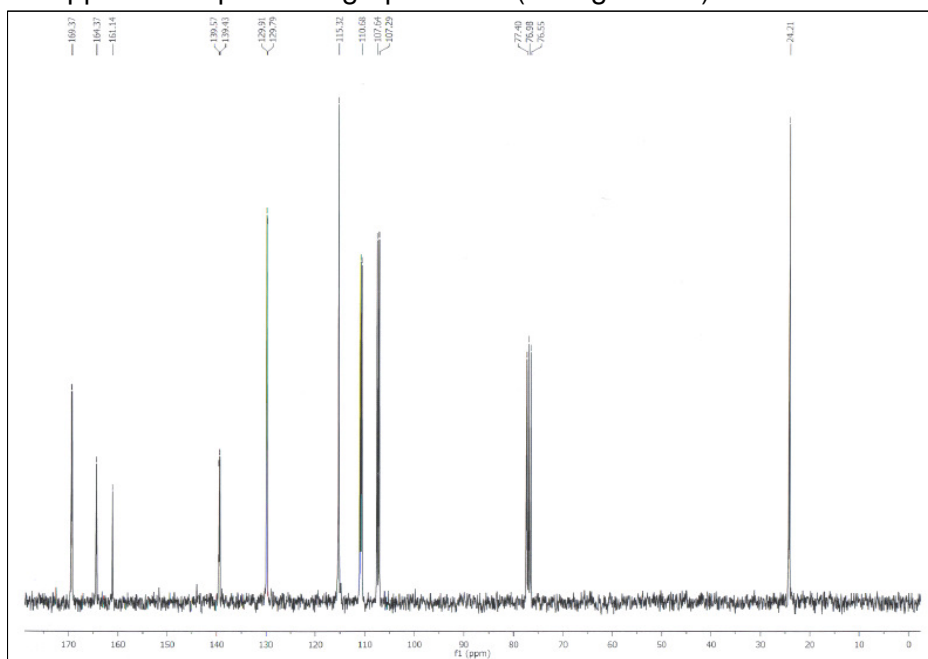
Tabla 5.1. RMN-¹H de la 3-fluoroacetanilida.

H	Desdoblamiento	Constantes de acoplamiento (Hz)	δ (ppm)	Integración
-CH ₃	s	-----	2.17	3 H
-NH-R	s	-----	8.70	1 H
H _a	-----	-----	7.5	1 H
H _c , H _d	-----	-----	7.16 - 7.27	2 H
H _b	-----	-----	6.78	1 H

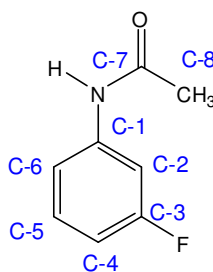
De lo anterior se concluye que se efectuó la acetilación de la 3-fluoroanilina, y el anillo aromático sigue siendo disustituido, los desplazamientos químicos para los protones H_a, H_b, H_c y H_d se obtuvieron de tablas. Para los protones H_c y H_d las señales de estos quedan traslapadas por lo que sólo se asigna el intervalo indicado en la tabla 5.1.

5. 1. 2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO (RMN-¹³C).

En el espectro de RMN de carbono 13, se logran observar las señales que se presentan en el grupo acetilo, de tablas se puede asignar que la señal que aparece en 169.37 ppm corresponde al grupo carbonilo y la señal que aparece en 24.21 ppm corresponde al grupo metilo (ver figura 5.2).

**Figura 5.2. Espectro de RMN-¹³C de la 3-fluoroacetanilida.**

Cabe hacer notar que el grupo de señales que aparecen en 107, 110 y 129 ppm, así como las dos señales que se observan en 161 y 164 ppm que pertenecen al átomo de carbono unido al átomo de flúor, muestran un desdoblamiento que es debido al acoplamiento entre carbono y flúor. El isótopo de flúor responsable de este acoplamiento es ^{19}F con una abundancia relativa del 100 %, dicho isótopo presenta un espín nuclear de $\frac{1}{2}$. Las señales se asignaron de acuerdo con lo obtenido en tablas además de los acoplamientos observados entre carbono y flúor (ver tabla 5.2);



Esquema 5.2. En el esquema se muestra la asignación realizada para cada carbono de la 3-fluoroacetanilida.

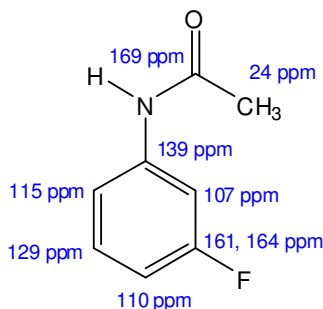
En el espectro mostrado en la figura 5.2 se puede observar que tanto C-1 y C-3 tienen señales menos intensas. Esto se debe a que estos átomos de carbono se encuentran unidos a núcleos diferentes de hidrógeno y se comportan como carbonos cuaternarios; en este tipo de carbonos los tiempos de relajación de éstos con otros núcleos son más lentos y por ello las señales registradas son menos intensas.

Lo mismo sucede en el caso del carbono 7 que también se comporta como si fuese un carbono cuaternario. En el caso de los carbonos unidos a hidrógeno los tiempos de relajación de estos carbonos son más rápidos y por ello se registran señales más intensas.

Tabla 5.2. Constantes de acoplamiento entre carbono y flúor de la 3-fluoroacetanilida.

C	Desdoblamiento	Constantes de acoplamiento (Hz)	δ (ppm)
C-1	d	10.57	139.50
C-2	d	26.43	107.47
C-3	d	243.86	164.37, 161.14
C-4	d	21.89	110.83
C-5	d	9.06	129.85
C-6	d	-----	115.32
C-7	s	-----	169.37
C-8	s	-----	24.21

Para el átomo de carbono 6, no se observa acoplamiento entre este y el átomo de flúor, los acoplamientos a cuatro enlaces de distancia son débiles y muchas veces no se logran observar. Para dicho carbono es importante darle seguimiento ya que en este queremos que se realice la reacción de **Sustitución Electrofílica Aromática, (SEA)**.



Esquema 5.3. En el esquema se muestran los valores aproximados de los desplazamientos químicos para cada carbono de la 3-fluoroacetanilida.

5. 1. 3. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO, (IR).

En el espectro de IR se puede observar un grupo de señales de 3200 a 3298 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones de estiramiento del enlace NH del grupo acetamida presente en la molécula; en 1668 cm^{-1} se observa la señal correspondiente a las vibraciones de estiramiento del enlace CO del grupo

carbonilo, por último, en 1613 y 1554 cm^{-1} se observan las torsiones en el plano que corresponden al enlace NH.

El grupo de señales que se observan desde 3141 a 3038 cm^{-1} corresponden a las insaturaciones debidas al anillo aromático. De 1600 a 1400 cm^{-1} se logra observar un grupo de señales que indican que dicho anillo aromático se encuentra sustituido. Para determinar las posiciones en que se encuentra sustituido se deben analizar las señales que aparecen de 800 a 600 cm^{-1} con el fin de saber si se trata de un sistema 1,3-disustituido o un sistema diferente.

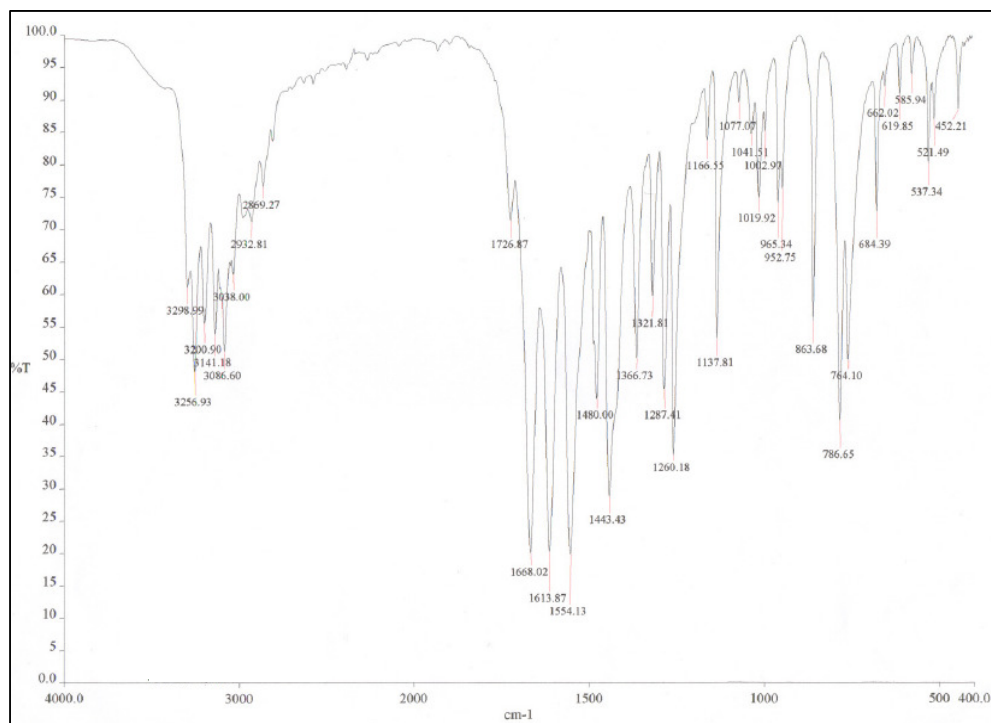


Figura 5.3. Espectro de Infrarrojo de la 3-fluoroacetanilida.

En el intervalo de 800 a 600 cm^{-1} se determinaron dos señales que confirman que se trata de un anillo de benceno disustituido que corresponde a un sistema-1,3, dichas señales aparecen en 786 y 764 cm^{-1} .

5. 1. 4. ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

En el espectro de masas para identificar a la 3-fluoroacetanilida se tienen tanto el ión molecular el cual nos confirma el peso molecular de esta ($m/z = 153$) y su patrón de fragmentación;

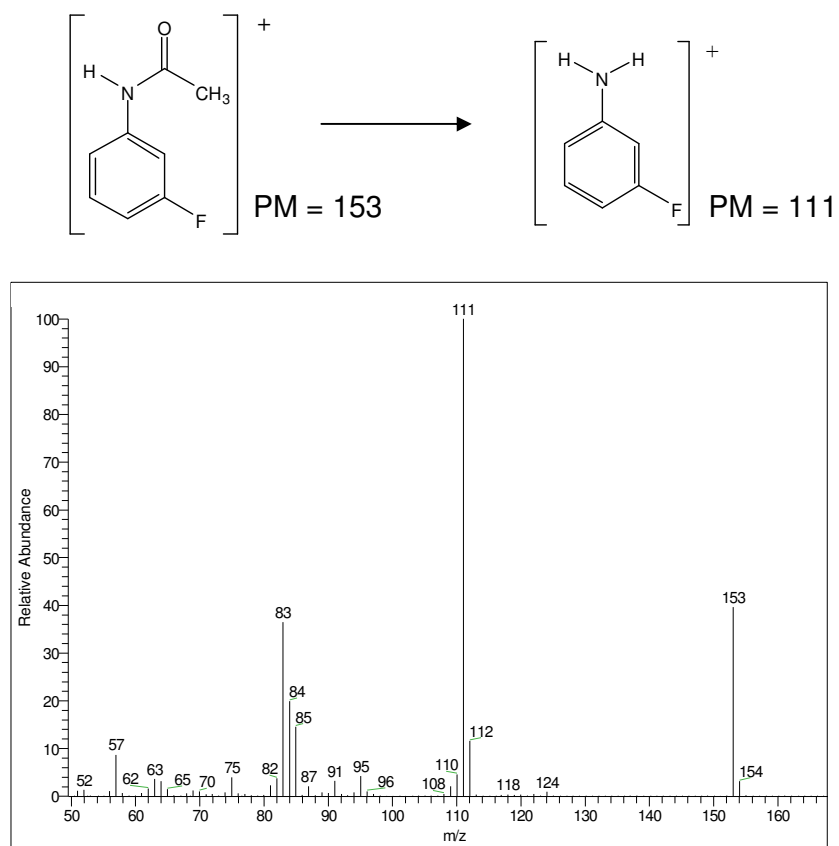
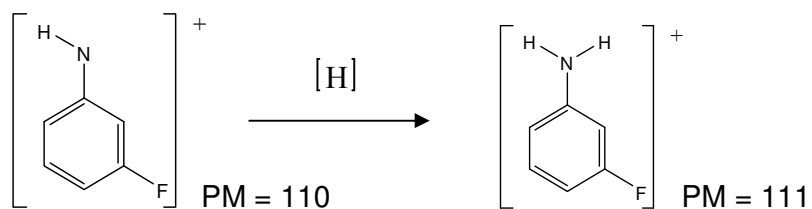


Figura 5.4. Espectro de masas de la 3-fluoroacetanilida.

En el espectro de masas claramente se observa que el pico base corresponde a un peso molecular de 111, esto se debe a que durante la fragmentación, en el fragmento con peso molecular de 110 el átomo de nitrógeno toma un protón del medio.



5. 2. CARACTERIZACIÓN DE LA 2-NITRO-5-FLUOROACETANILIDA.

Para esta reacción previamente se realizó un estudio para determinar la influencia de la temperatura obteniéndose los siguientes resultados;

Tabla 5.3. Reacción de nitración en función de la temperatura.

Isómero <i>orto</i>		
Temperatura de reacción	% Rendimiento crudo	% Rendimiento puro
-10 a 0 °C	57.03	41.61
-20 a -10 °C	51.20	36.73
-30 a -20 °C	46.93	24.72

Para este estudio en cada lote se nitraron 4 gramos (26.2 mmol) de la materia prima, la 3-fluoroacetanilida. De los resultados arriba mostrados se propuso realizar la síntesis de lotes grandes del derivado nitro de interés en el intervalo de temperatura que va de -10 a 0 °C ya que se favorece su formación. Los demás *isómeros* obtenidos se descomponen durante su purificación, ya que fueron poco estables, por lo que no se les pudo aislar para su posterior caracterización.

5. 2. 1. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN (RMN-¹H).

En el espectro de RMN, de tablas se determina que la señal que aparece en 2.33 ppm corresponde al grupo metilo (-CH₃) y el singulete que se observa en 10.57 ppm corresponde al protón del átomo de nitrógeno (-NH-COCH₃) del grupo amida. Para la asignación de las señales que se observan a partir de 6.8 a 8.7 ppm y que integran para 3 H, se analizan los acoplamientos que presentan, es decir, de estos se miden las constantes de acoplamiento y dichos valores nos permitirán deducir la correspondencia que tiene cada señal (ver tabla 5.4).

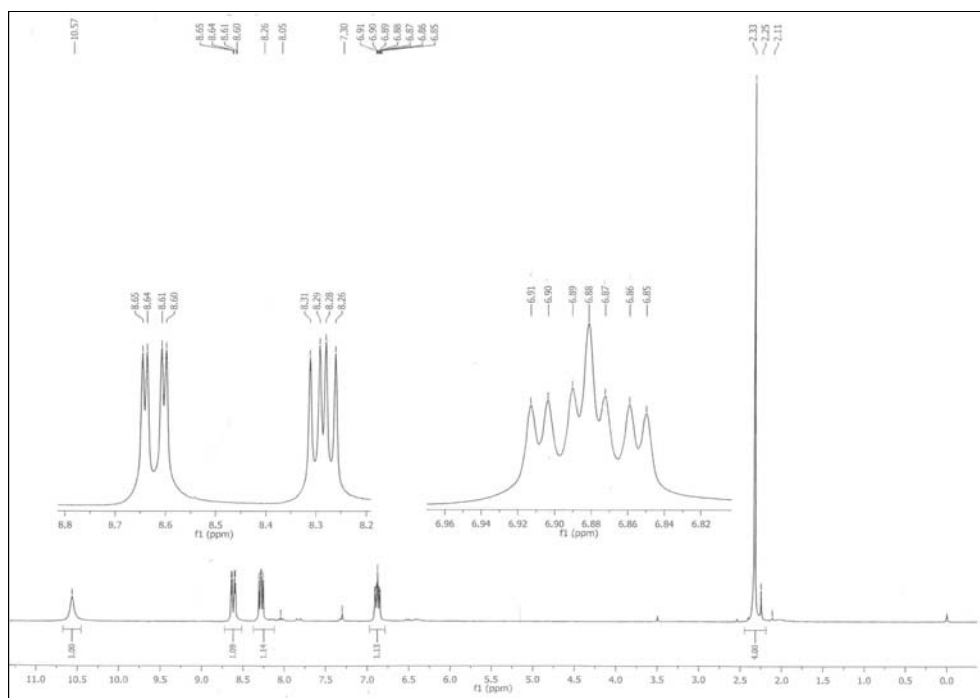
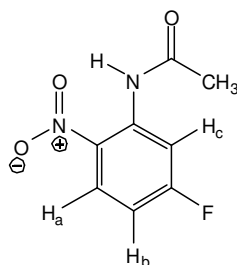


Figura 5.5. Espectro de RMN- ^1H de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.

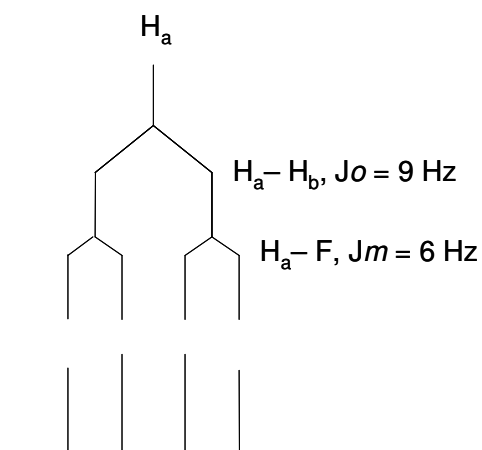
Para analizar los acoplamientos entre los protones del anillo aromático, se propone el siguiente esquema en donde de manera arbitraria se les asigna la siguiente prioridad;



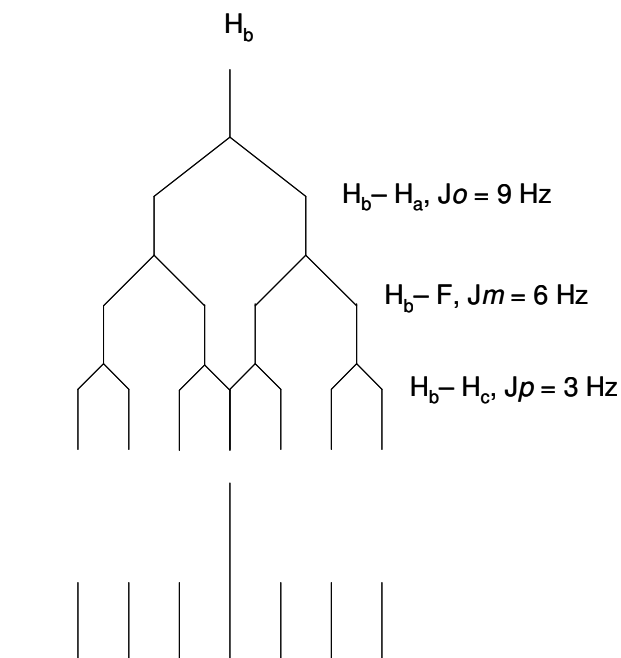
Esquema 5.4. De manera arbitraria se asigna prioridad a los protones del anillo aromático de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.

Para el protón H_a se tienen el siguiente grupo de interacciones; $\text{H}_a\text{-H}_b$ (constante de acoplamiento *orto*, $J = 9$ Hz), $\text{H}_a\text{-F}$ (constante de acoplamiento *meta*, $J = 6$ Hz), $\text{H}_a\text{-H}_c$ (constante de acoplamiento *para*, $J = 0$ Hz). Para el protón H_b se tienen las siguientes interacciones; $\text{H}_b\text{-H}_a$ (constante de acoplamiento *orto*, $J = 9$ Hz), $\text{H}_b\text{-F}$ (constante de acoplamiento *orto*, $J = 6$ Hz), $\text{H}_b\text{-H}_c$ (constante de acoplamiento *meta*, $J = 3$ Hz). Por último, para el protón H_c se tienen las siguientes interacciones; $\text{H}_c\text{-F}$ (constante de acoplamiento

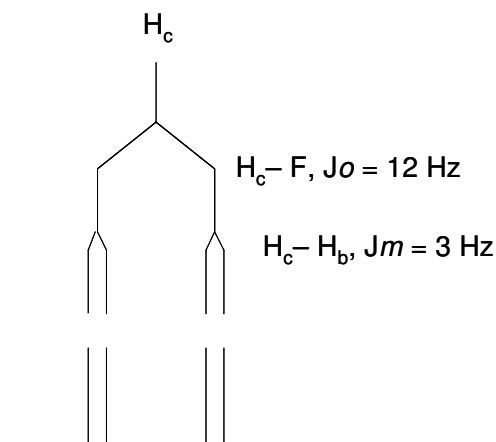
orto, $J = 12$ Hz), H_c-H_b (constante de acoplamiento *meta*, $J = 3$ Hz), H_c-H_a (constante de acoplamiento *para*, $J = 0$ Hz)



Esquema 5.5. Diagrama de árbol para el tipo de interacciones que presenta el protón H_a , el desplazamiento químico de este protón es de 8.29 ppm.



Esquema 5.6. Diagrama de árbol para el tipo de interacciones que presenta el protón H_b , el desplazamiento químico de este protón es de 6.88 ppm.



Esquema 5.7. Diagrama de árbol para el tipo de interacciones que presenta el protón H_c , el desplazamiento químico de este protón es de 8.63 ppm.

Tabla 5.4. RMN- 1H de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.

H	Desdoblamiento	Constantes de acoplamiento	δ (ppm)	Integración
-CH ₃	s	-----	2.33	3 H
-NH-R	s	-----	10.57	1 H
H _a	dd	$J_o = 9 \text{ Hz}, J_m = 6 \text{ Hz}$	8.29	1 H
H _b	ddd	$J_o = 9 \text{ Hz}, J_m = 6 \text{ Hz}, J_p = 3 \text{ Hz}$	6.88	1H
H _c	dd	$J_o = 12 \text{ Hz}, J_m = 3 \text{ Hz}$	8.63	1 H

Por lo tanto, el doble de dobles que se observa de 8.60 a 8.65 ppm corresponde al protón H_c , el doble de dobles que se observa de 8.26 a 8.31 ppm corresponde al protón H_a , y el doble de doble de dobles que se observa de 6.85 a 6.91 ppm corresponde al protón H_b .

5. 2. 2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO (RMN- ^{13}C).

Después de nitrar la materia prima (3-fluoroacetanilida), claramente se observa en el espectro de resonancia magnética nuclear para carbono 13 que la señal que aparecía en 115.32 ppm se desplaza hacia campo bajo a 132.22 ppm indicando que en este átomo de carbono se llevó a cabo la reacción de **Sustitución Electrofílica Aromática**, confirmando lo que ya se había

establecido en el espectro de resonancia magnética de protón; de tablas se obtiene un valor cercano.

Las señales de los demás átomos de carbono permanecen aproximadamente en los mismos desplazamientos químicos, casi sin ninguna modificación aparente (ver figura 5.6).

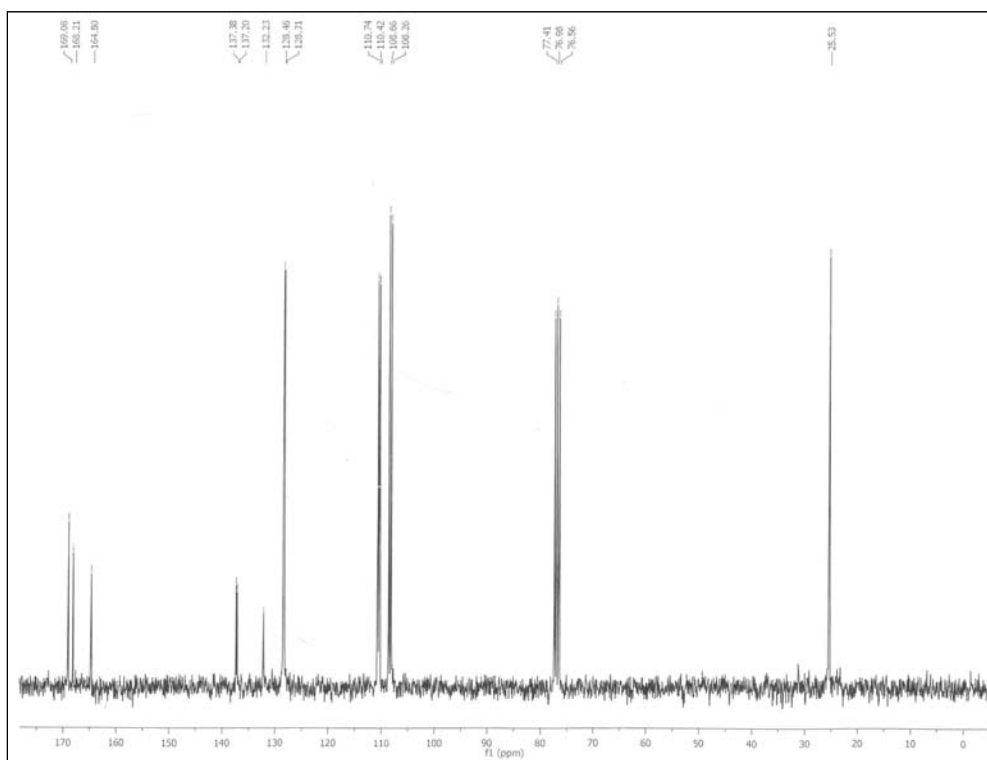
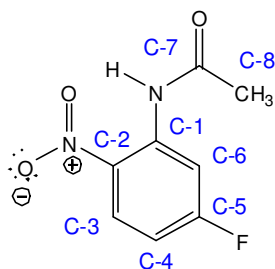


Figura 5.6. Espectro de RMN-¹³C de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.

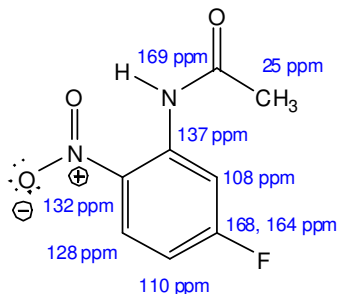


Esquema 5.8. En el esquema se muestra la asignación realizada para cada carbono de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.

Tabla 5.5. Constantes de acoplamiento entre carbono y flúor de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.

C	Desdoblamiento	Constantes de acoplamiento (Hz)	δ (ppm)
C-1	d	13.59	137.29
C-2	s	-----	132.23
C-3	d	11.33	128.39
C-4	d	30.2	108.46
C-5	d	257.46	168.21, 164.80
C-6	d	24.16	110.58
C-7	s	-----	169.08
C-8	s	-----	25.53

Para el átomo de carbono 2, no se observa acoplamiento entre este y el átomo de flúor, como ya se había visto en la materia prima (3-fluoroacetanilida, C-6).



Esquema 5.9. En el esquema se muestran los valores aproximados de los desplazamientos químicos para cada carbono de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.

5. 2. 3. ESPECTROSCOPÍA DE INFRARROJO, (IR).

En el espectro de IR, con cierto grupo de señales que se observan se puede corroborar la estructura propuesta de la siguiente manera; la señal que aparece en 3339 cm^{-1} se debe a las vibraciones de estiramiento del enlace NH del grupo acetamida de la acetanilida, en 1706 cm^{-1} se observa la banda correspondiente a las vibraciones de estiramiento del enlace CO del grupo carbonilo de la acetanilida, por último, en 1616 y 1593 cm^{-1} se observan las torsiones en el plano que corresponden al enlace NH.

El grupo de señales que confirman la presencia del grupo nitro (NO_2), aparecen en 1541 cm^{-1} (estiramiento asimétrico, enlace $\text{O}=\text{N}-\text{O}$), 1368 cm^{-1} (estiramiento simétrico, enlace $\text{O}=\text{N}-\text{O}$) y 876 cm^{-1} (estiramiento del enlace $\text{C}-\text{N}$).

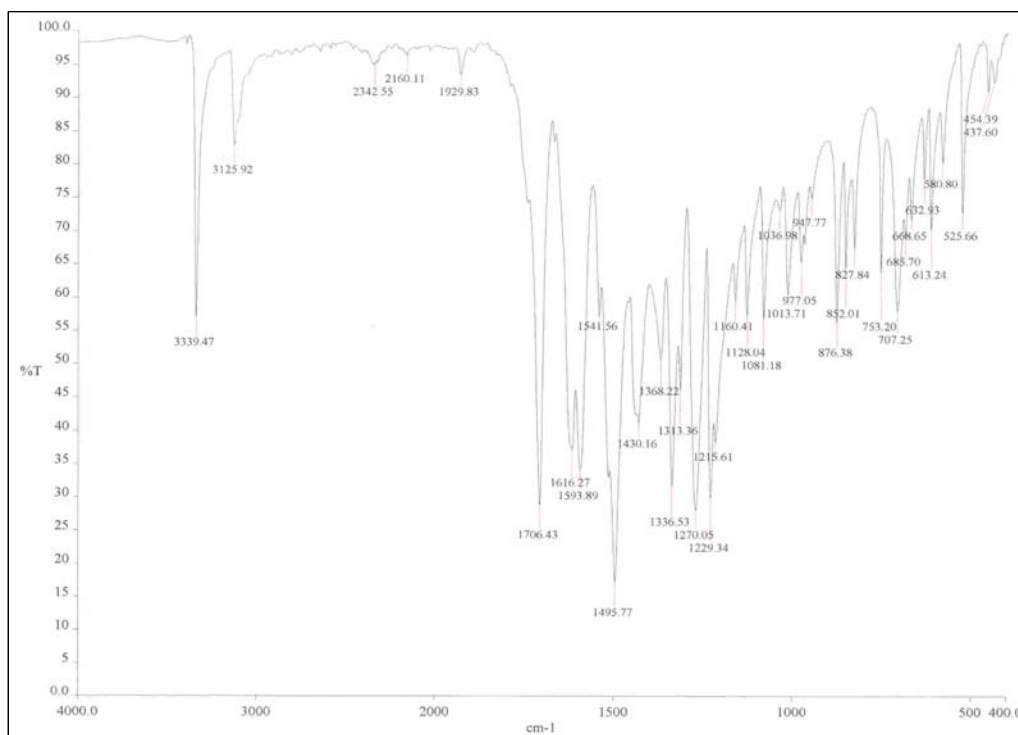


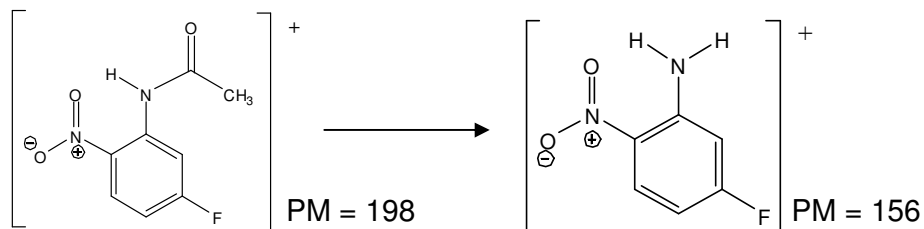
Figura 5.7. Espectro de Infrarrojo de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.

La señal en 3125 cm^{-1} indica la presencia de insaturaciones; en este caso debidas al anillo aromático, de 1600 a 1400 cm^{-1} se observa un grupo de señales que indica que dicho anillo aromático se encuentra sustituido, para determinar en qué posiciones se deben analizar las señales que aparecen de 900 a 600 cm^{-1} para saber si se trata de un sistema trisustituido-1, 2, 4, o un sistema-1, 2, 3 o 1, 3, 5.

En la zona que va desde 900 a 800 cm^{-1} se logra determinar dos señales que corresponden a un sistema trisustituido-1, 2, 4, dichas señales aparecen en 827 y 852 cm^{-1} , con lo que se confirma la estructura propuesta.

5. 2. 4. ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

Para la identificación del derivado nitro se tiene presente en el espectro de masas el ión molecular así como también el pico base, los cuales pertenecen a las siguientes especies;



En el espectro de masas se observa que el pico base corresponde a un peso molecular de 156, también esto se debe a que durante la fragmentación, en el fragmento con peso molecular de 155 el átomo de nitrógeno toma un protón del medio.

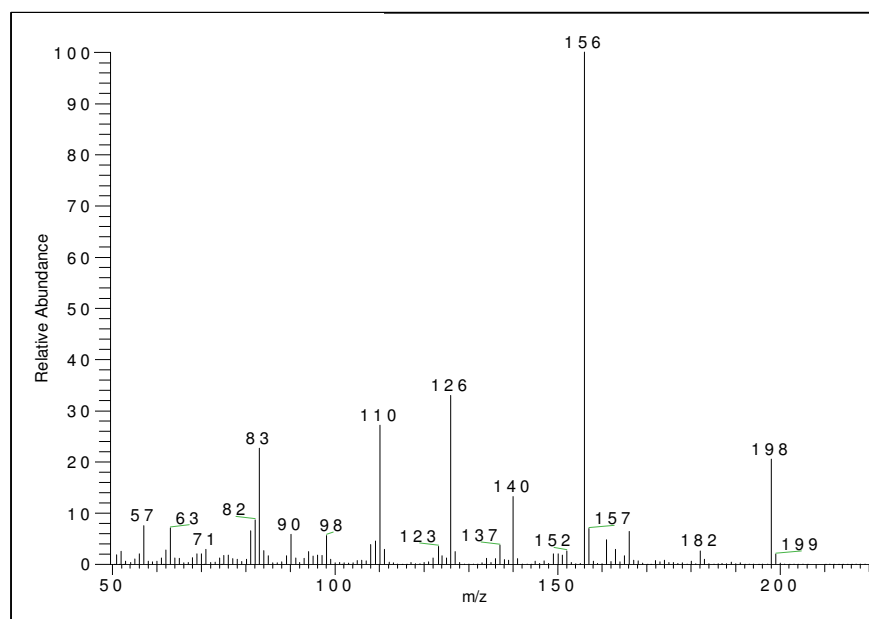
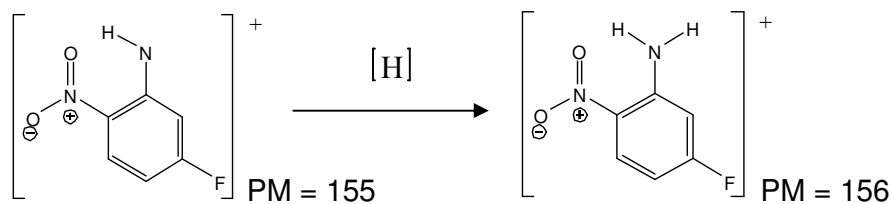
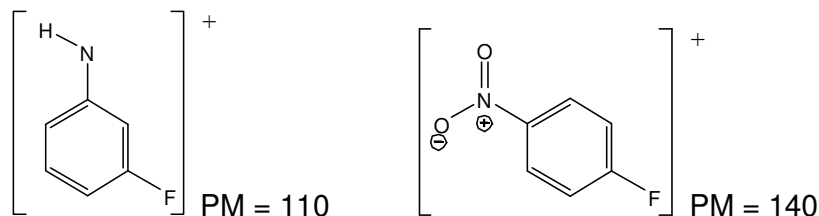


Figura 5.8. Espectro de masas de la 2-nitro-5-fluoroacetanilida.

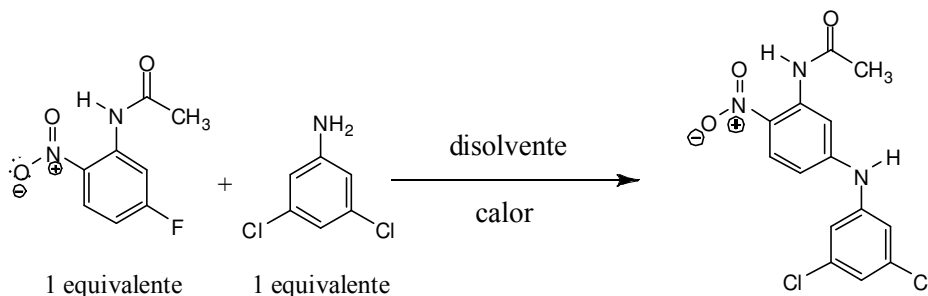


En el espectro también se pueden apreciar los fragmentos de masa 140 y 110 los cuales corresponden a las especies que se indican a continuación;



5. 3. SÍNTESIS DE 2-NITRO-5-(3,5-DICLOROFENIL)AMINOACETANILIDA.

Para la reacción **SNA**, se decidió utilizar como nucleófilo la 3,5-dicloroanilina ya que en algunos de los principios activos utilizados en el control de las garrapatas se tienen presentes halógenos en su estructura.



Esquema 5.10. Ruta de síntesis a probar para la obtención de la 2-nitro-5-(3,5-diclorofenil)aminoacetanilida.

El inconveniente de utilizar esta anilina sustituida con átomos de cloro en las posiciones 3 y 5 es que se encuentra desactivada como nucleófilo (por efecto inductivo) para llevar a cabo la reacción **SNA**.

A pesar de que esta reacción no dio lugar a la formación de producto bajo las condiciones mostradas en la tabla **8.1**, fue importante ya que a partir de todas las pruebas realizadas se determinaron el tipo de calentamiento, la temperatura de reacción, el tiempo de reacción y el tipo de disolvente a utilizar.

Tabla 5.6. Reacción de SNA, determinación de parámetros.

Disolvente	Calentamiento	Tiempo de reacción (h)	Resultados
DMSO	Reflujo	1	Pirólisis total
DMSO	Sin Reflujo	4	Sin reacción
DMSO	Sin Reflujo	24	Sin reacción/ pirólisis parcial
DMSO	Baño de temperatura*	24	Sin reacción/ pirólisis parcial
DMF	Baño de temperatura*	24	Sin reacción/ pirólisis parcial
Glima	Baño de temperatura*	24	Sin reacción/ pirólisis parcial
Triglima	Baño de temperatura*	24	Sin reacción/ pirólisis parcial
Tetraglima	Baño de temperatura*	24	Sin reacción/ pirólisis parcial

* Baño de temperatura: 120 °C

Después de indagar en la literatura reportada para la **Reacción de Sustitución Nucleofílica**, se determinó que en ausencia de base, del nucleófilo a utilizar debe haber por lo menos 3 equivalentes para que la reacción proceda. A partir de aquí se decidió realizar un estudio sistemático del número de equivalentes tanto del nucleófilo a utilizar como de base. Para este estudio se decidió utilizar como nucleófilo la *p*-anisidina que se cree estará activada para la reacción **SNA**, como base se decidió utilizar trietilamina ya que en la literatura citada es la que se recomienda para esta reacción.

5. 4. CARACTERIZACIÓN DE 2-NITRO-5-(4-METOXIFENIL)AMINACETANILIDA.

En esta reacción, hasta el momento sólo se ha realizado un estudio sistemático del número de equivalentes de sustrato y de base trietilamina adicionados a la mezcla de reacción, de esta manera se ha conseguido obtener el producto de **Sustitución Nucleofílica Aromática** bajo las condiciones de **Meisenheimer** el cual presenta una coloración amarillo naranja con punto de fusión de 158 – 159 °C, los resultados obtenidos son los siguientes;

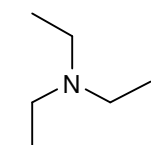
Tabla 5.7. Reacción de SNA en función de los equivalentes de sustrato y de base.

Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	eq. Derivado nitro	eq. <i>p</i> -anisidina	eq. base	% Rendimiento crudo	% Rendimiento puro
120	24	1	3	0	-----	46.02
100	24	1	3	0	-----	27.53
100	24	1	2	1	81.50	57.33
100	24	1	2	2	86.02	67.81
100	24	1	2	2.5	81.55	65.18
100	24	1	2	3	77.69	59.97
100	24	1	1.2	2	64.45	56.31
100	24	1	1.2	2.5	54.86	43.07
100	24	1	1.2	3	42.69	35.07

Cabe mencionar que en la reacción que se llevó a cabo a 120 °C se observó una pirólisis parcial, a pesar de que se obtenía el producto con buen rendimiento. Se decidió disminuir la temperatura de la reacción ya que la materia pirolizada dificultaba la purificación del producto de la reacción.

En los casos en los que no se utilizó base, no se pudo hacer que precipitara el producto de la reacción por lo que se soportó la mezcla de reacción directamente en silica para su purificación por cromatografía en columna.

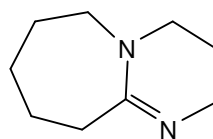
Después se repitió la reacción utilizando la base DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno), simplemente con fines comparativos obteniéndose los siguientes resultados;



triethylamina

pka = 9.7

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU)



pka = 12.0

Esquema 5.11. En el esquema se muestran los valores de las constantes de disociación ácida respecto a la escala H_3O^+/OH^- para cada compuesto.

Tabla 5.8. Determinación de la influencia de la fuerza de la base en la reacción de *Sustitución Nucleofílica Aromática*.

Base DBU						
Temperatura de reacción	Tiempo de reacción	eq. Derivado nitro	eq. <i>p</i> -anisidina	eq. base	Rendimiento crudo	Rendimiento puro
100 °C	24 hr	1	1.2	2	0.0 %	0.0 %
Base trietilamina						
Temperatura de reacción	Tiempo de reacción	eq. Derivado nitro	eq. <i>p</i> -anisidina	eq. base	Rendimiento crudo	Rendimiento puro
100 °C	24 hr	1	1.2	2	64.45 %	56.31 %

Con este estudio lo que se buscó fue determinar de qué manera influye la fuerza de la base en la reacción **SNA**, en este caso la base DBU no fue de utilidad ya que no se obtuvo producto; tal vez esto se deba a que esta base está impedida estéricamente y no puede participar en la reacción ácido base presente. Se propone seguir realizando la síntesis de derivados **SNA** con trietilamina en vista de que se obtuvieron resultados favorables con esta base.

5. 4. 1. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN (RMN-¹H).

En el espectro de RMN, de tablas se determina que la señal que aparece en 2.24 ppm corresponde al grupo metilo unido a carbono de carbonilo (-CH₃) y la señal que se encuentra en 3.82 ppm corresponde al grupo metilo unido a oxígeno (-OCH₃). El singulete que se observa en 11.00 ppm corresponde al protón del átomo de nitrógeno (-NH-COCH₃) del grupo amida, el singulete que se observa en 6.79 ppm corresponde al protón unido al átomo de nitrógeno de la amina (Ar-NH-Ar), ver figura 5.9. Para la asignación de las señales que se observan a partir de 6.45 a 8.27 ppm y que integran para 7 H, se analizan los acoplamientos que estas presentan y de estos se miden las constantes de acoplamiento (ver tabla 5.8).

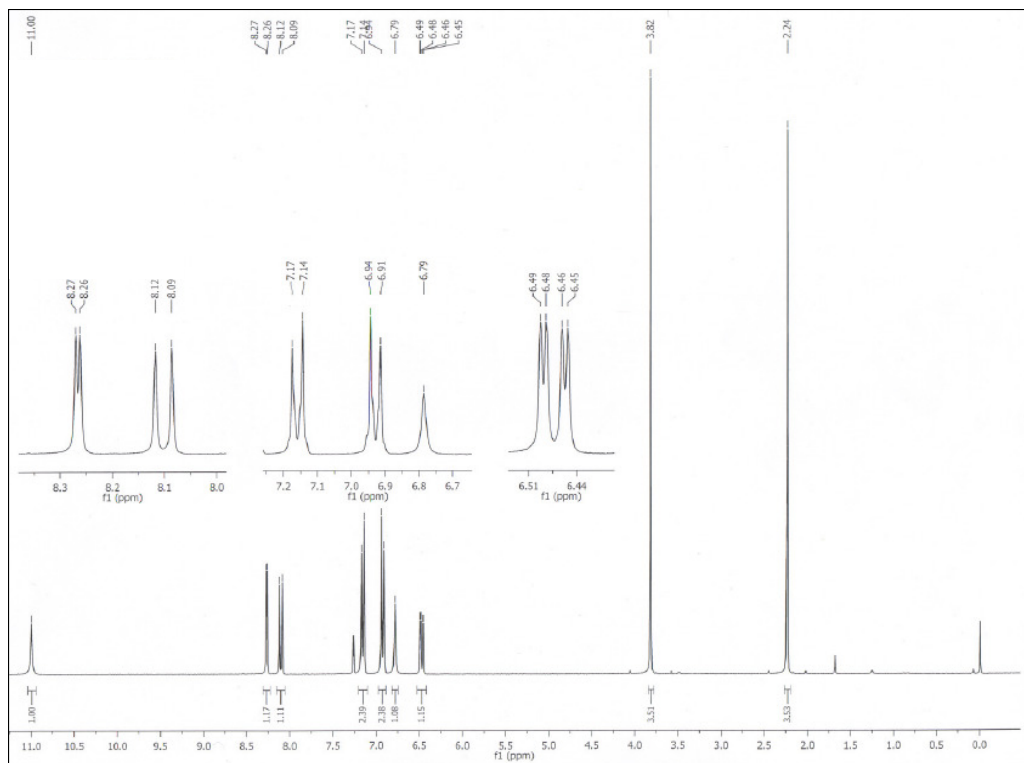
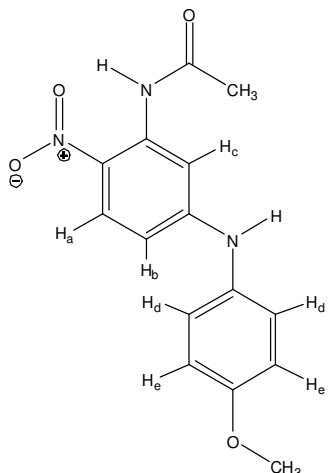


Figura 5.9. Espectro de RMN-¹H para el producto de *Sustitución Nucleofílica Aromática* 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.

Para analizar los acoplamientos entre los protones del anillo aromático, se propone el siguiente esquema en donde de manera arbitraria se les asigna la siguiente prioridad;



Esquema 5.12. De manera arbitraria se asigna prioridad a los protones de los anillos aromáticos para el producto *SNA* 2-nitro-5-(4-metoxifenil)-aminoacetanilida.

Para los protones H_a , H_b , y H_c se tienen el mismo tipo de interacciones que se habían propuesto para el sustrato 2-nitro-5-fluoroacetanilida. Para los protones H_d ($H_{d'}$) y H_e ($H_{e'}$) se tienen constantes de acoplamiento *orto*.

Tabla 5.9. RMN- 1H de la 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.

H	Desdoblamiento	Constantes de acoplamiento	δ (ppm)	Integración
-CH ₃	s	-----	2.24	3 H
-OCH ₃	s	-----	3.82	3 H
-NH-R	s	-----	11.00	1 H
Ar-NH-Ar	s	-----	6.79	1 H
H_a	d	$J_o = 9$ Hz	8.11	1 H
H_b	dd	$J_o = 9$ Hz, $J_m = 3$ Hz	6.47	1 H
H_c	d	$J_m = 3$ Hz	8.27	1 H
H_d ($H_{d'}$)	d	$J_o = 9$ Hz	6.93	2 H
H_e ($H_{e'}$)	d	$J_o = 9$ Hz	7.12	2 H

Por lo tanto, el doblete que se observa de 8.26 a 8.27 ppm corresponde al protón H_c , el doblete que se observa de 8.09 a 8.12 ppm corresponde al protón H_a , y el doble de dobles que se observa de 6.45 a 6.49 ppm corresponde al protón H_b .

De tablas se tiene que para los desplazamientos químicos el doblete que se observa de 6.91 a 6.94 ppm corresponde a los protones H_d y $H_{d'}$, y el doblete que se observa de 7.14 a 7.17 ppm corresponde a los protones H_e y $H_{e'}$.

5. 4. 2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN ($RMN-^1H$). INTERCAMBIO CON D_2O .

Una prueba extra que se realiza en $RMN-^1H$ es el intercambio de protones ácidos con agua deuterada (D_2O), en este caso se observa que el protón correspondiente al grupo amida desaparece al igual que el protón correspondiente a la amina aromática con lo que se confirma que están en la estructura propuesta (ver tabla 5.9). En este caso se observa un singulete en

4.79 ppm, este corresponde al protón que intercambia el agua deuterada (ver figura 5.10).

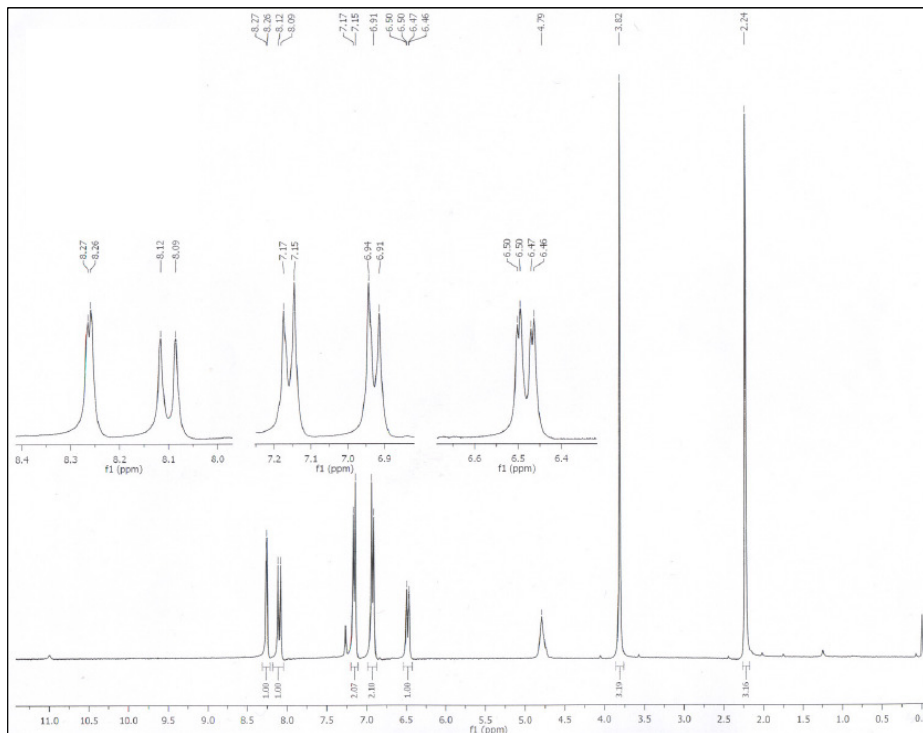


Figura 5.10. Espectro de RMN-¹H para el producto de *Sustitución Nucleofílica Aromática* 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida, intercambio con D₂O.

Tabla 5.10. RMN-¹H de la 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida, intercambio con D₂O.

H	Desdoblamiento	Constantes de acoplamiento	δ (ppm)	Integración
-CH ₃	s	-----	2.24	3 H
-OCH ₃	s	-----	3.82	3 H
-NH-R	-----	-----	-----	-----
Ar-NH-Ar	-----	-----	-----	-----
H _a	d	Jo = 9 Hz	8.11	1 H
H _b	d	Jo = 9 Hz, Jm = 3 Hz	6.47	1 H
H _c	d	Jm = 3 Hz	8.27	1 H
H _d (H _{d'})	d	Jo = 9 Hz	6.93	2 H
H _e (H _{e'})	d	Jo = 9 Hz	7.12	2 H

5. 4. 3. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO (RMN-¹³C).

Después de que se lleva a cabo la reacción de *Sustitución Nucleofílica Aromática*, en el espectro de carbono 13 se pueden observar ciertas señales que corresponden al fragmento agregado.

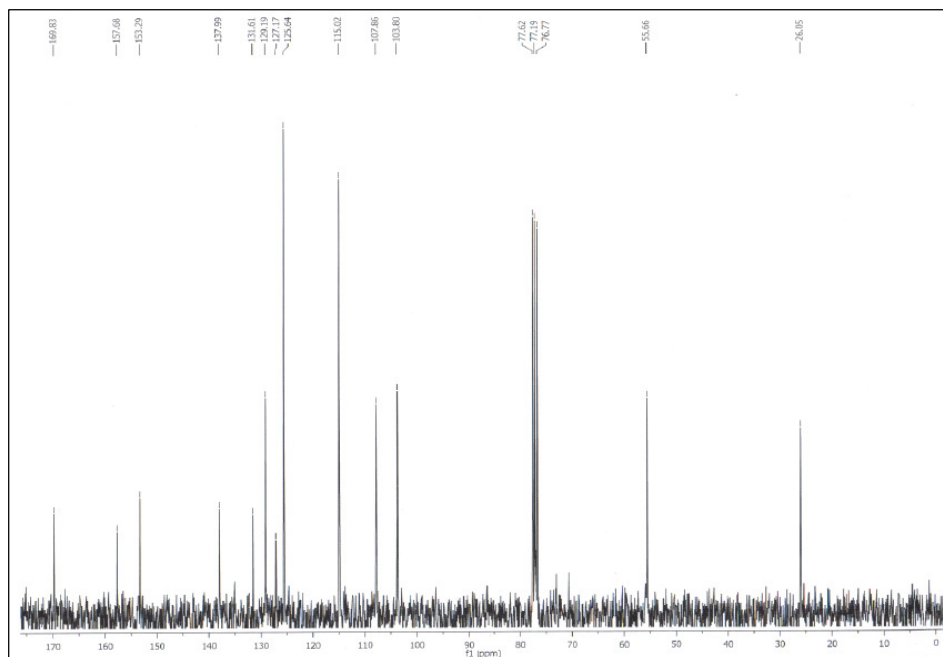


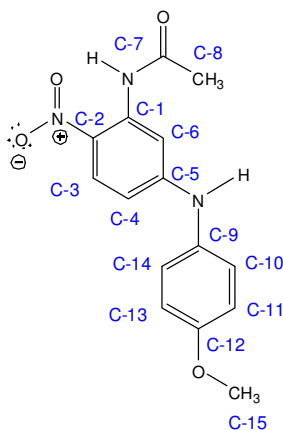
Figura 5.11. Espectro de RMN-¹³C para el producto SMA 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.

La señal que aparece en 55.66 ppm corresponde al grupo metilo unido a oxígeno (-OCH₃), la señal que se observa en 26.05 ppm corresponde al grupo metilo unido al átomo de carbono del grupo carbonilo de la acetamida, como se ya se había visto anteriormente.

Las señales que aparecen en 125.64 y 115.02 ppm corresponden a los átomos de carbono C-10 (C-14) y C-11 (C-13) respectivamente (ver figura 5.11 y tabla 5.10); estas señales corresponden a átomos de carbono unidos a protón y muestran una intensidad aproximadamente del doble respecto de los átomos de carbono C-3, 4, 6, 8 y 15 ya que, C-10 y C-14 tienen el mismo desplazamiento químico, lo mismo sucede entre C-11 y C-13.

Para los átomos de carbono C-1, 2, 5, 7, 9 y 12, la intensidad de las señales de éstos es pequeña debido a que dichos átomos de carbono se comportan como

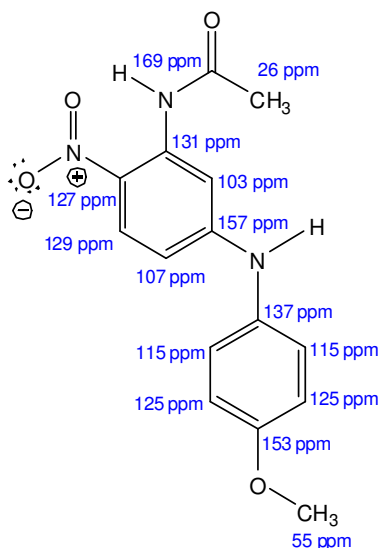
carbonos cuaternarios, cabe recordar lo que se discutió en la sección 5.1.2 sobre el tiempo de relajación para un átomo de carbono unido a un protón que es menor que el tiempo de relajación de un átomo de carbono unido a cualquier otro núcleo y que es por ello que se registran señales con diferentes intensidades.



Esquema 5.13. En el esquema se muestra la asignación realizada para cada carbono del producto *SNA* 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.

Tabla 5.11. Desplazamientos químicos de ^{13}C para la 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.

C	Desdoblamiento	δ (ppm)
C-1	s	131.61
C-2	s	127.17
C-3	s	129.19
C-4	s	107.86
C-5	s	157.68
C-6	s	103.8
C-7	s	169.83
C-8	s	26.05
C-9	s	137.99
C-10, C-14	s	115.02
C-11, C-13	s	125.64
C-12	s	153.29
C-15	s	55.66



Esquema 5.14. En el esquema se muestran los valores aproximados de los desplazamientos químicos para cada carbono del producto **SNA 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida**.

5. 4. 4. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO, (IR).

Con el espectro de IR también se puede corroborar la estructura propuesta; la señal que aparece en 3265 cm^{-1} puede deberse a las vibraciones de estiramiento del enlace NH del grupo acetamida del fragmento acetanilida ó también pueden deberse a las vibraciones de estiramiento del enlace NH del fragmento correspondiente a la amina aromática.

En 1680 cm^{-1} se observa la banda correspondiente a las vibraciones de estiramiento del enlace CO del grupo carbonilo de la acetanilida, por último, en 1619 y 1584 cm^{-1} se observan las torsiones en el plano que corresponden al enlace NH del grupo amida. El grupo de señales que confirman la presencia del grupo nitro (NO_2), aparecen en 1546 cm^{-1} (estiramiento asimétrico, enlace $\text{O}=\text{N}-\text{O}$), 1329 cm^{-1} (estiramiento simétrico, enlace $\text{O}=\text{N}-\text{O}$) y 871 cm^{-1} (estiramiento del enlace $\text{C}-\text{N}$).

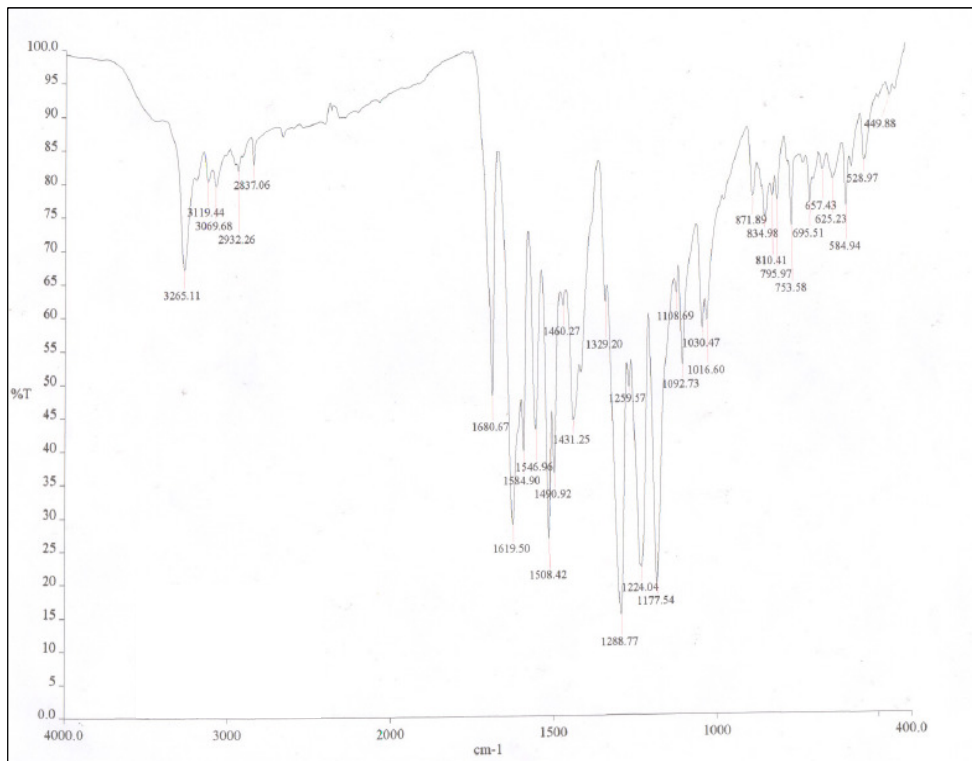
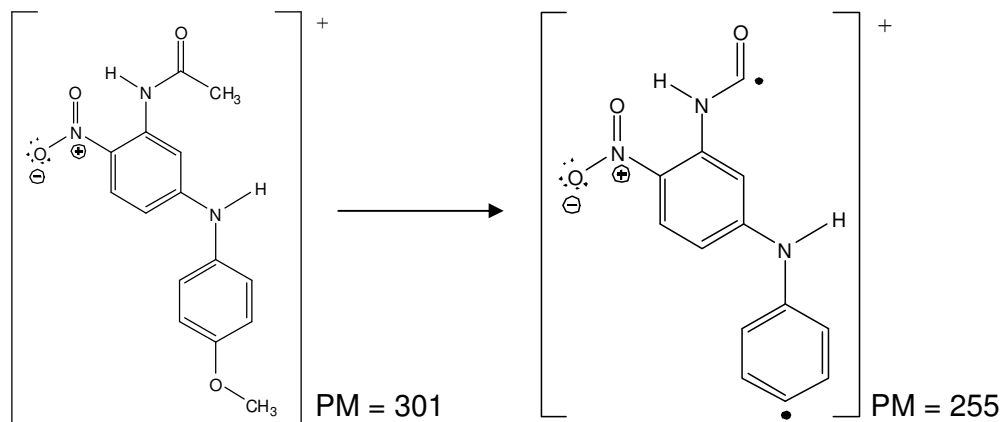


Figura 5.12. Espectro de Infrarrojo para el producto SNA 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida.

Las señales que van desde 3069 a 3119 cm^{-1} indican la presencia de insaturaciones; en este caso debidas a los dos anillos aromáticos. De 1600 a 1400 cm^{-1} se observa un grupo de señales que indica que dichos anillos aromáticos se encuentran sustituidos. En la zona que va desde 900 a 800 cm^{-1} se logra determinar dos señales que corresponden a un sistema trisustituido-1,2,4, dichas señales aparecen en 834 y 810 cm^{-1} . De 800 a 700 cm^{-1} se logra determinar una señal que aparece en 795 cm^{-1} lo que corresponde a un sistema disustituido-1,4 con lo que se corrobora la estructura propuesta.

5. 4. 5. ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

Para la identificación del producto **SNA** se tiene presente en el espectro de masas el ión molecular así como su patrón de fragmentación el cual pertenece a las siguientes especies;



En este caso se puede apreciar la estabilidad de la molécula ya que la especie que corresponde al pico base sólo pierde los extremos metilo (-CH₃) y metoxilo (-OCH₃).

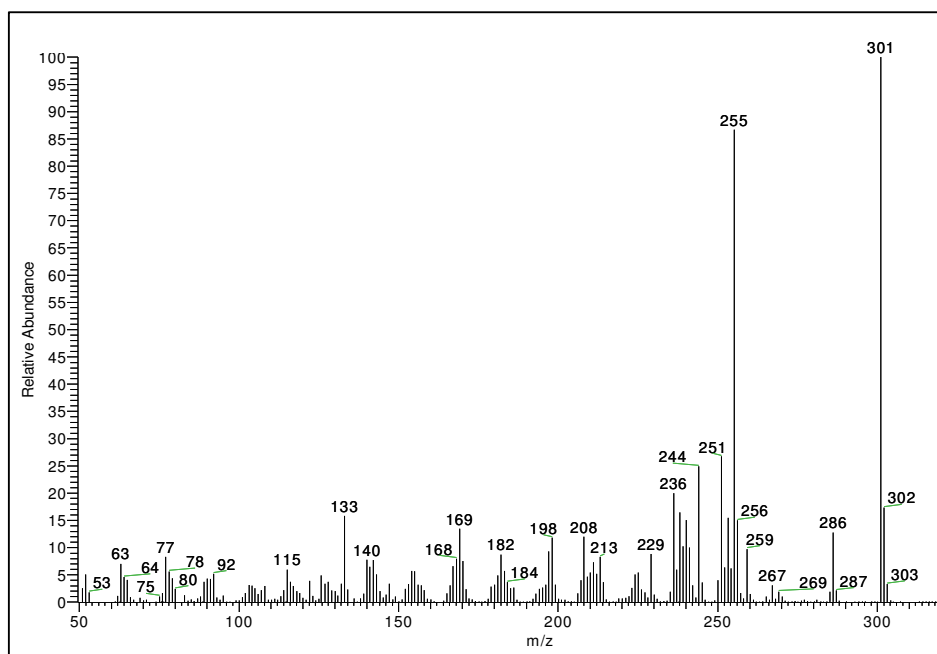
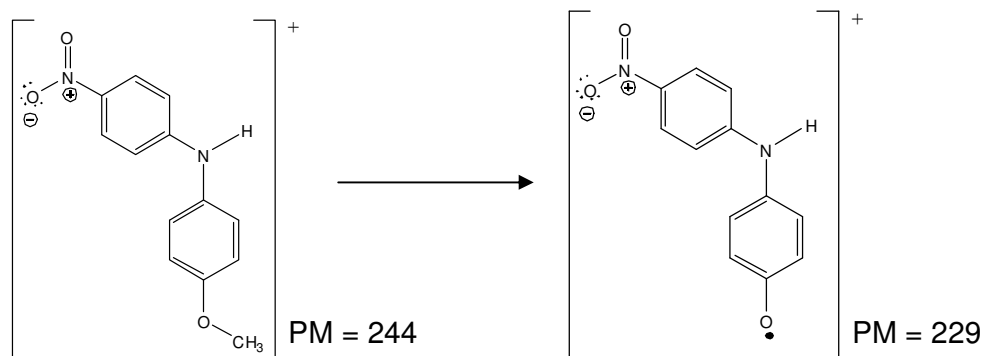
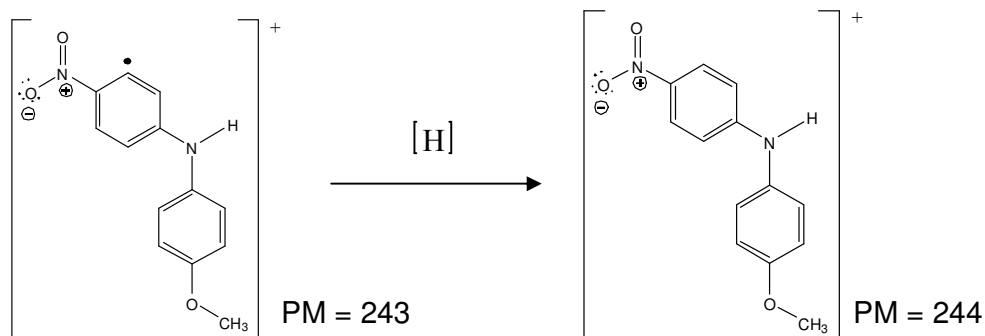
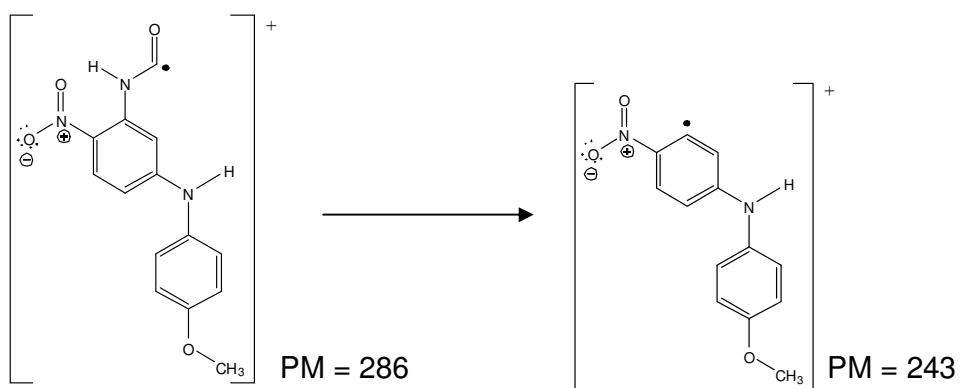
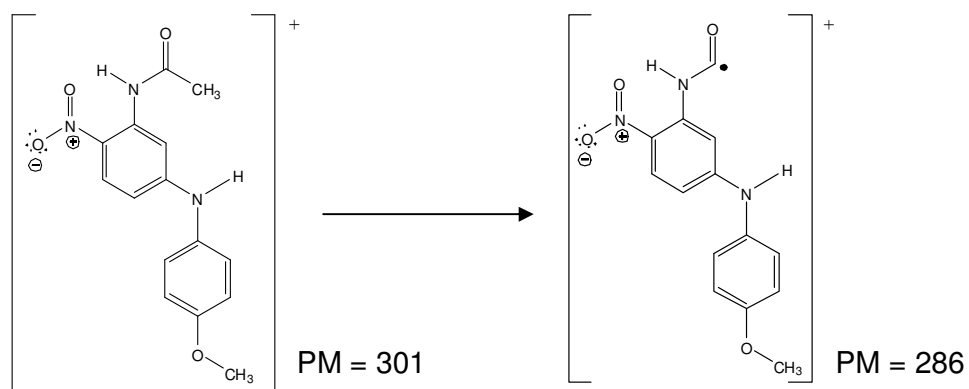
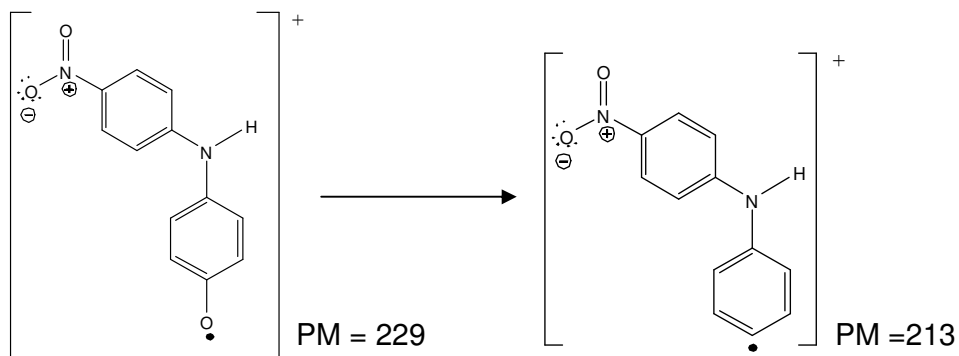


Figura 5.13. Espectro de masas de la 2-nitro-5-(4-metoxifenil)acetanilida.

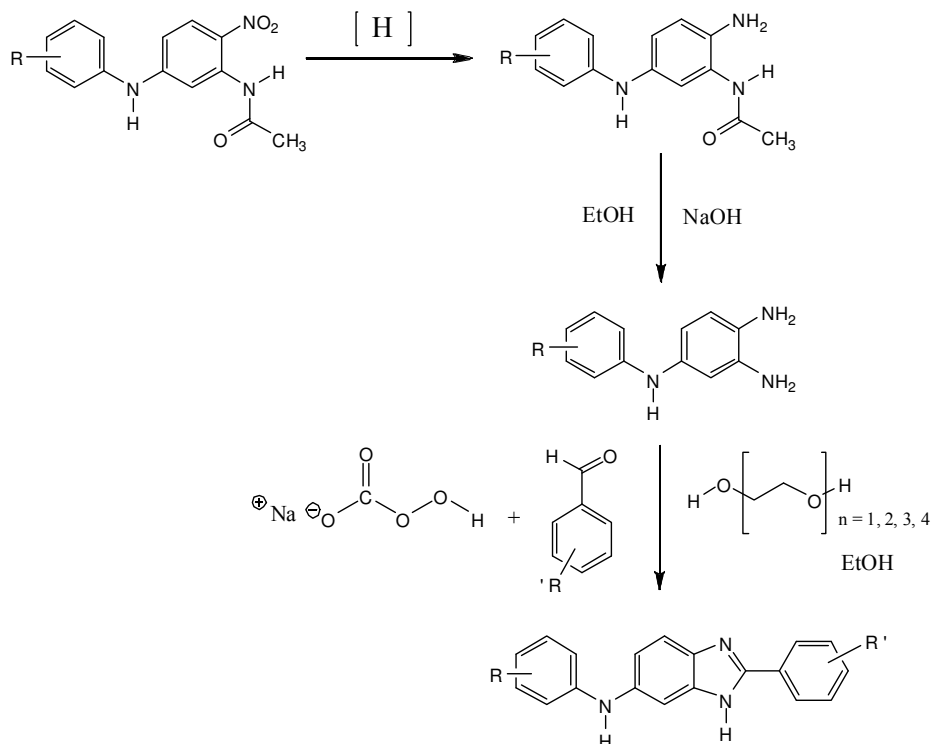
También se puede observa el fragmento con masa de 286, así como también se puede observar el fragmento de masa 244, este corresponde a la especie $m/z + 1$. También se pueden observar los fragmentos con masa de 229 y 213;





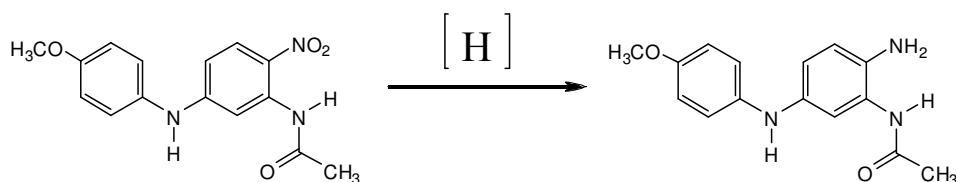
5. 5. SÍNTESIS DE LA 2-AMINO-5-(4-METOXIFENIL)AMINOACETANILIDA.

Después de obtener el producto *SNA*, la siguiente parte del trabajo consistió en buscar los reactivos (en el caso de la reducción del grupo funcional nitro) y las condiciones que se necesitan para efectuar las reacciones que se muestran en el siguiente esquema de reacción.



Esquema 5.15. Ruta sintética a probar para la obtención de derivados de bencimidazol.

SÍNTESIS DE LA 2-AMINO-5-(4-METOXIFENIL)AMINOACETANILIDA



Esquema 5.16. Reducción del grupo nitro del producto SNA.

Para la reducción del grupo nitro se hicieron pruebas con diferentes tipos de reductores, ver tabla 8.1. En el caso en el que se utilizó azufre la reacción no procedió ya que se recuperaron las materias primas. En los casos restantes, no se pudo obtener el producto **SNA** libre ya que aparentemente se formaba un complejo entre el metal y la amina libre, se intentó recuperar el producto adicionando NaOH en exceso (2M) pero aún así el complejo formado con los diferentes metales utilizados era bastante estable. También se intentó eliminar el metal de la mezcla de reacción adicionando una solución de EDTA dibásico (2M), pero tampoco se pudo recuperar la amina libre.

Buscando en la literatura se encontró que también se puede realizar la reducción del grupo nitro con NaBH_4 sobre Pd/C así como también $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ sobre Pd/C, en los siguientes intentos para la reducción del grupo nitro se propone realizarlo con los reactivos mencionados ya que en las referencias indican que se evita la formación de complejos por estos dos métodos.

Tabla 5.12. Reacción de reducción del grupo nitro del producto SNA.

Agente reductor	Disolvente	Calentamiento	Tiempo de reacción (h)	Resultados
S_8 , Na_2S	Agua	Reflujo	1	Sin reacción
S_8 , NaOH	Etanol	Reflujo	1	Sin reacción
Zn° , NH_4Cl	Etanol	Reflujo	1	Formación de Complejo
Zn° , HCl	Etanol	Reflujo	1	Formación de Complejo
SnCl_2 , HCl	Etanol	Reflujo	1	Formación de Complejo
Fe° , HCl	Etanol	Reflujo	1	Formación de Complejo

Capítulo 6.

DESARROLLO EXPERIMENTAL.

6. 1. SÍNTESIS DE 3-FLUOROACETANILIDA.

En un matraz Erlenmeyer de 50 mL se colocan 5 mL (5.78 g, 52.1 mmol) de la 3-fluoroanilina, dicho matraz se coloca en un baño de hielo con agitación moderada. A este matraz se le adicionan 10 mL (10.8 g, 105.8 mmol) de anhídrido acético (seco). La mezcla de reacción se mantiene en agitación por 10 minutos, cuando se comienza a formar el precipitado se le adicionan unos cuantos trozos de hielo para evitar que el precipitado se redisuelva en el anhídrido acético, se deja en agitación por 10 minutos más. Concluido el periodo de agitación el precipitado formado se aísla por filtración al vacío y se lava con agua fría. El precipitado obtenido presenta una coloración ligeramente amarilla dando un rendimiento del 85.77 % (6.8370 g, 44.7 mmol) crudo, este se recristalizó de etanol/agua, para obtener cristales finos de color blanco con punto de fusión de 85 °C, dando un rendimiento del 70 % (5.5799 g, 36.5 mmol) puro. Después se hizo un estudio llevando a cabo la reacción hasta con 24 mL (27.744 g, 249.9 mmol) de la 3-fluoroanilina, se requirieron 48 mL (51.84 g, 507.8 mmol) de anhídrido acético, el procedimiento que se realizó fue el anteriormente descrito, la reacción da un rendimiento del 81.33 % (31.0963 g, 203.3 mmol) crudo y 75.80 % (28.9819 g, 189.4 mmol) puro.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ (ppm)): 2.17 (s, 3H), 6.78 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 8.70 (s, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz, δ (ppm)): 24.21 (s), 107.64 (d, J = 26.43 Hz), 110.97 (d, J = 21.89 Hz), 115.32 (s), 129.91 (d, J = 9.06 Hz), 139.57 (d, J = 10.57 Hz), 164.37 (d, J = 243.86 Hz), 169.37 (s).

EM, IE m/z (abundancia relativa): 153 (40), 111 (100).

IR (pastilla), ν (cm⁻¹): 3298 (NH), 1668 (CO), 1613 (NH), 1554 (NH), 786 y 764 (sistema disustituido -1,3).

6. 2. SÍNTESIS DE LA 2-NITRO-5-FLUOROACETANILIDA

En un matraz Erlenmeyer de 100 mL se colocan 15 mL (16.2 g, 158.7 mmol) de $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ (seco), el matraz se coloca en un baño de hielo seco acetona con agitación moderada a una temperatura de 0 a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, se le adicionan lentamente 4.6 mL (6.1686 g, 97.9 mmol) de HNO_3 fumante, la mezcla se deja en agitación por 60 minutos a la temperatura indicada. Concluido el tiempo de agitación, en un vaso de precipitados de 50 mL se colocan 4 g (26.2 mmol) de la 3-fluoroacetanilida y se disuelven con 15 mL (16.2 g, 158.7 mmol) de $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, esta mezcla se adiciona lentamente a la anterior, se deja en agitación por 60 minutos a la temperatura indicada. Concluido el tiempo de agitación se adiciona hielo (H_2O) a la mezcla de reacción hasta la formación de un precipitado de color amarillo claro, este se aísla por filtración al vacío y se lava con agua fría. La reacción da un rendimiento del 57.03 % (2.9585 g, 14.9 mmol) crudo, el precipitado se recrystaliza de etanol/agua para obtener cristales finos de color amarillo claro con punto de fusión de $86\text{ }^\circ\text{C}$, el rendimiento es de 41.61 % (2.1586 g, 10.9 mmol) puro. Después se hizo un estudio llevando a cabo la reacción hasta con 21 g (137.3 mmol) de 3-fluoroacetanilida, se requirieron 78 mL (84.24 g, 825.2 mmol) de $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ y 26 mL (34.866 g, 553.4 mmol) de HNO_3 fumante, el procedimiento que se realizó fue el arriba descrito, la reacción da un rendimiento del 87.04 % (23.6622 g, 119.5 mmol) crudo y 68.80 % (18.7036 g, 94.5 mmol) puro.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ (ppm)): 2.33 (s, 3H), 6.88 (dd, $J = 3\text{ Hz}$, $J = 6\text{ Hz}$, 1H), 8.26 (dd, $J = 3\text{ Hz}$, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 8.60 (dd, $J = 3\text{ Hz}$, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 10.57 (s, 1H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz, δ (ppm)): 25.53 (s), 108.66 (d, $J = 30.20\text{ Hz}$), 110.74 (d, $J = 24.16\text{ Hz}$), 128.46 (d, $J = 11.33\text{ Hz}$), 132.22 (s) 137.38 (d, $J = 13.59\text{ Hz}$), 168.21 (d, $J = 257.46\text{ Hz}$), 169.08 (s).

EM, IE m/z (abundancia relativa): 198 (12), 156 (100), 140 (4), 110 (28).

IR (pastilla), ν (cm^{-1}): 3339 (NH), 1706 (CO), 1616 (NH), 1593 (NH), 1541 (N–O), 1368 (N–O), 876 (C– NO_2), 852 y 827 (sistema trisustituido -1, 2, 4).

6. 3. 1. SÍNTESIS DE 2-NITRO-5-(4-METOXIFENIL)AMINOACETANILIDA EN AUSENCIA DE BASE.

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se coloca 1 g (5.1 mmol, 1 eq.) de 2-nitro-5-fluoroacetanilida, en el mismo matraz se colocan 1.8636 g (15.2 mmol, 3 eq.) de *p*-anisidina (esta última debe ser de color blanco; si se observa de color negro o ligeramente café es indicativo de que se ha formado la quinona correspondiente a la *p*-anisidina por lo que esta debe ser purificada antes de utilizarse). En seguida se adicionan 6 mL de tetraetilenglicol y se homogeniza la mezcla de reacción. El sistema se colocó dentro de un baño de temperatura constante a 100 °C y el tiempo de reacción fue de 24 horas con agitación moderada. Al final de las 24 horas de reacción, se observa en las paredes del matraz un compuesto de color rojo-naranja, dichas paredes se lavan con acetona y junto con el resto de la mezcla de reacción se soporta directamente en silica; si se intenta precipitar el producto adicionando hielo (H₂O) se forma una fase “chiclosa” en la que se descompone todo lo que esta presente en la mezcla de reacción, la mezcla de elución fue hexano/acetato de etilo 90:10. El producto aislado de esta manera muestra una coloración rojiza, este se recrystaliza de etanol/agua para obtener un precipitado de color amarillo naranja con punto de fusión de 158 – 159 °C, el cual se obtuvo con un rendimiento del 27.53 % (0.4185 g, 1.4 mmol) de producto puro.

6. 3. 2. SÍNTESIS DE 2-NITRO-5-(4-METOXIFENIL)AMINOACETANILIDA EN PRESENCIA DE BASE.

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se coloca 1 g (5.1 mmol, 1 eq.) de 2-nitro-5-fluoroacetanilida, en el mismo se colocan 0.7455 g (6.1 mmol, 1.2 eq.) de *p*-anisidina, en seguida se adicionan 6 mL de tetraetilenglicol y se homogeniza la mezcla de reacción. Después de homogenizar se adicionan 1.4 mL (1.0164 g, 10.1 mmol, 2 eq.) de trietilamina, el sistema se coloca dentro de un baño de temperatura constante a 100 °C por un tiempo de reacción de 24 horas bajo agitación moderada. Al finalizar el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se coloca en un vaso de precipitados de 100 mL. A esta mezcla se le adiciona hielo (H₂O) hasta que se observa la formación de un precipitado de color rojizo, este se aísla por medio de una filtración al vacío dando un rendimiento del 64.45 % (0.9798 g, 3.3 mmol) de producto crudo. El precipitado se lava con etanol frío hasta que la coloración del mismo es amarilla, obteniéndose 56.31 % (0.8560 g, 2.8 mmol) de producto con una pureza menor que el obtenido mediante columna cromatográfica.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ (ppm)): 2.24 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.45 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 9Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz, δ (ppm)): 26.05 (s), 26.05 (s), 55.66 (s), 103.80 (s), 107.86 (s), 115.02 (s), 125.64 (s), 127.17 (s), 129.19 (s), 131.61 (s), 137.99 (s), 153.29 (s), 157.68 (s), 169.83 (s).

EM, IE m/z (abundancia relativa): 301 (100), 286 (13), 255 (86), 244 (25), 213 (8).

IR (pastilla), ν (cm⁻¹): 3265 (NH), 1680 (CO), 1619 (NH), 1584 (NH), 1546 (N–O), 1329 (N–O), 871 (C–NO₂), 834 y 810 (sistema trisustituido -1, 2, 4), 795 (sistema disustituido -1,4).

Capítulo 7.

CONCLUSIONES.

- 1) Se estableció que para la formación de la 3-fluoroacetanilida la reacción debe llevarse a 0 °C, además de que en anhídrido acético debe estar seco ya que la presencia de humedad disminuye el rendimiento de la reacción.
- 2) Se logró determinar la influencia de la temperatura sobre la reacción de nitración, en el intervalo de -10 a 0 °C se favorece la formación del derivado nitrado en la posición *orto*. También en este caso, el anhídrido acético debe estar seco ya que la presencia de humedad afecta el rendimiento de la reacción.
- 3) Se lograron establecer las condiciones de reacción óptimas para sintetizar el producto **SNA** 2-nitro-5-(4-metoxifenil)aminoacetanilida, caracterizándolo mediante las técnicas espectroscópicas mencionadas en el capítulo 5.
- 4) Por falta de tiempo ya no se continuo la ruta sintética, la cual hasta el momento, parece ser viable para obtener los derivados de bencimidazol.

ANEXOS

8. 1. ARSENICALES.

A finales del siglo XIX se usaron las formas solubles en agua y compuestos relacionados, generalmente como arsénico de sodio.

Tenían acción residual de 1 o 2 días, pero eran muy económicos, se usaron en baños de inmersión para controlar sarna, algunas de las garrapatas del género *Boophilus* y otros insectos.

Su mecanismo de acción es el siguiente; penetran principalmente por vía oral y a través de la cutícula externa de la garrapata, afectando el mecanismo de la respiración celular, inhibiendo las enzimas respiratorias y ocasionando de este modo la destrucción del protoplasma.

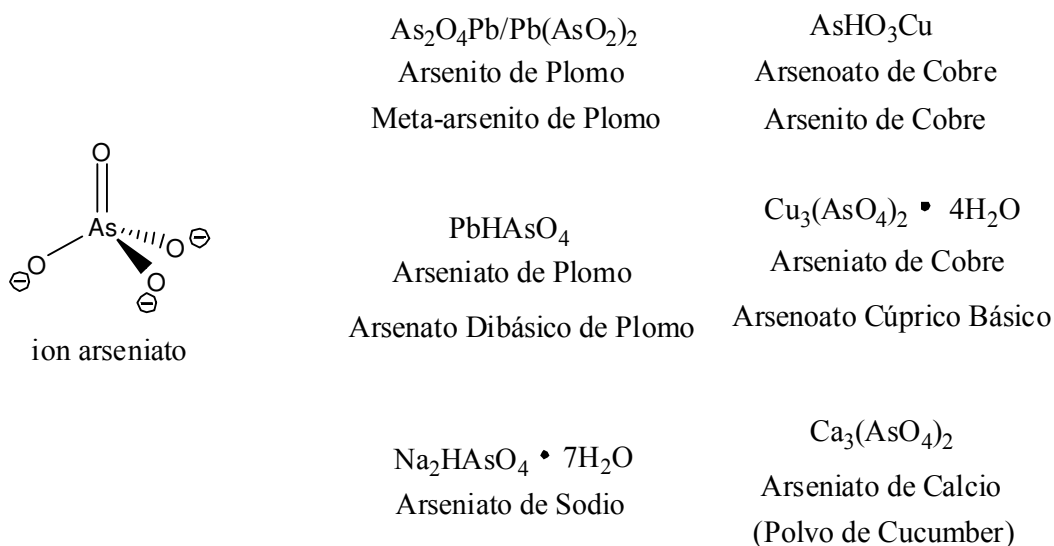


Figura 8.1 Ejemplo de compuestos a base de arsénico.

8. 2. ORGANOCOLORADOS.

Aparecieron en la década de 1940 demostrando efectividad contra diversos insectos considerados como plagas pero no se habían usado como garrapaticidas. Generalmente son baratos y de un buen efecto residual de aproximadamente 7 a 9 días.

Su máximo representante fue el DDT (diclorodifeniltricloroetano), pero había otros como el hexaclorobenceno (lindano), eldrin, toxafeno. Son estimulantes del sistema nervioso central.

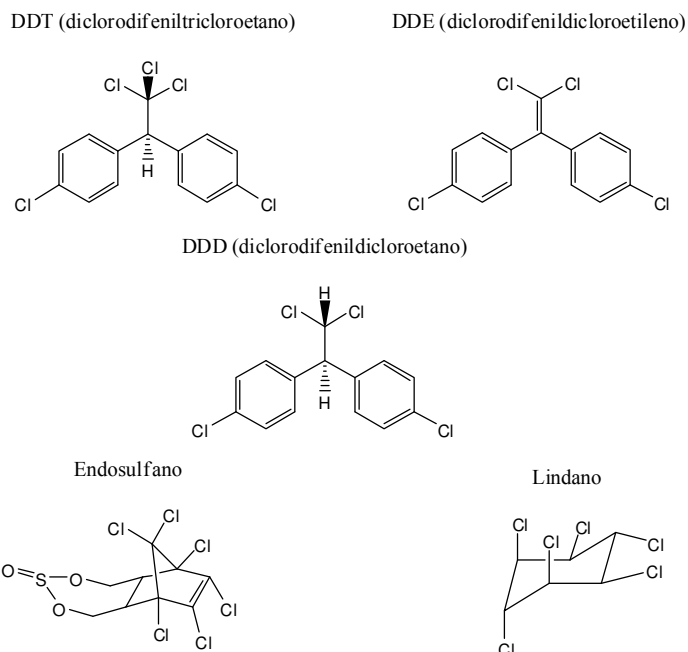


Figura 8.2 Ejemplos de organoclorados.

El más usado para controlar garrapatas fue el lindano. Se usó indiscriminadamente entre 1940 y 1960 para controlar el mosquito que transmitía la malaria. En 1948, se detectó que el DDT se acumulaba indefinidamente en el tejido graso humano, está relacionado con la formación de tumores malignos, es altamente lipofílico y persiste en el medio ambiente; en teoría debería estar discontinuado aún para uso agrícola por su persistencia en medio ambiente.

Penetra por contacto y en menor medida por ingestión a través de las partes bucales, actúa sobre el axón nervioso interfiriendo con el transporte de Na y K prolongando la apertura del canal de Na por inhibición de la Ca⁺⁺ ATP-asa provocando una descompensación.

8. 3. ORGANOFOSFORADOS.

Son derivados del ácido fosfórico, en México aparecieron en la década de 1960. Son ixodicidas de contacto que penetran rápidamente a través de la

cutícula de la garrapata, siendo el disolvente utilizado uno de los factores que pueden hacer variar la capacidad de penetración y actividad del ingrediente activo.

El primer compuesto utilizado fue el dioxathion, precursor de 7 ixodicidas de esta clase y 2 carbamatos. El poder residual de los organofosforados es corto, de 1 o 2 días. La posibilidad de causar intoxicación es elevada, como antídoto se usa sulfato de atropina. En zonas de baja infestación siguen siendo la mejor opción para el control de garrapatas.

Algunos ejemplos son:

- Coumafos: Asuntol (Bayer)

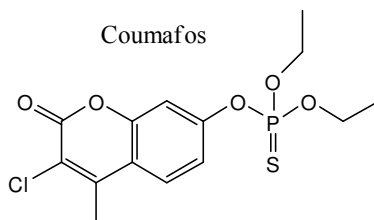


Figura 8.3 Ejemplo de un organofosforado, coumafos.

- Clorfenvinfos: Supona y Esteladon

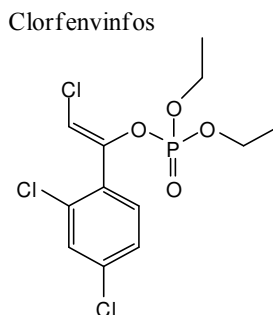


Figura 8.4 Ejemplo de un organofosforado, clorfenvinfos.

- Clorpirifos: Dursban

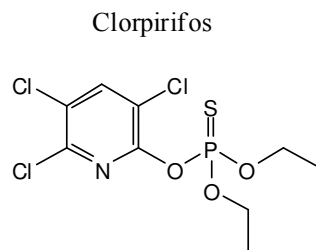


Figura 8.5 Ejemplo de un organofosforado, clorpirifos.

- Diazinon: Neocidol H

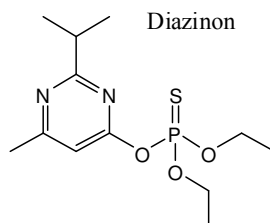


Figura 8.6 Ejemplo de un organofosforado, diazinon.

Basan su acción tóxica en su efecto inhibitor de la enzima acetilcolinesterasa, ocasionando como consecuencia un aumento de la acetilcolina que al ascender a niveles críticos, origina una tetanización y finalmente la muerte. Actúan a nivel de la sinapsis.

8. 4. PIRETROIDES SINTÉTICOS.

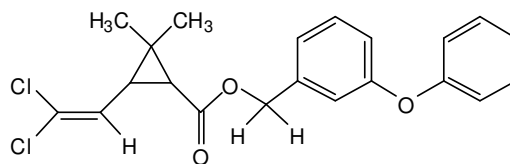
Sus primeros exponentes fueron las piretrinas, extractos de la flor del crisantemo. En México aparecieron en 1986 y posteriormente aparecieron los piretroides sintéticos.

Los piretroides sintéticos son insecticidas altamente potentes aún a bajas concentraciones y de baja toxicidad a altas concentraciones. Tienen un excelente efecto residual de 7 a 11 días.

Se dividen en tres generaciones que son las siguientes;

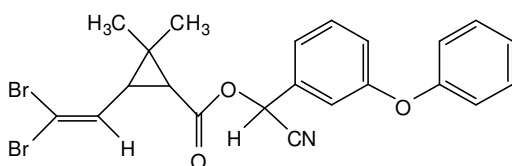
De 1a. Generación (Permetrina)

Permetrina

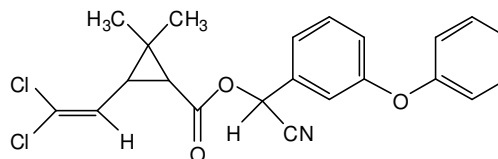
**Figura 8.7 Ejemplo de un piretroide sintético, permetrina.**

De 2a. Generación (Deltametrina, Cipermetrina, Alfacipermetrina)

Deltametrina

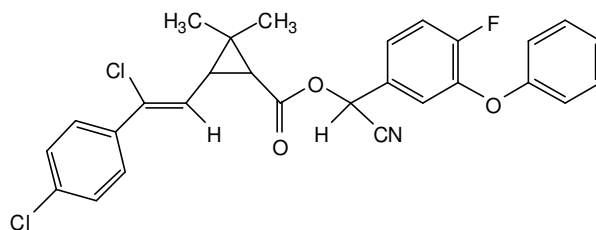


Cipermetrina

**Figura 8.8 Ejemplo de piretroides sintéticos, deltametrina y cipermetrina.**

De 3a. Generación (Flumetrina y Cyflutrina, ambas de Bayer), Bayticol.

Flumetrina

**Figura 8.9 Ejemplo de un piretroide sintético, flumetrina.**

Su mecanismo de acción es parecido al de los organoclorados, es por esto que se considera como posible causa de la rápida aparición de resistencia, actúan a nivel del axón en el canal de sodio donde se intercambian los iones de Na^+ y K^+ .

8. 5. AMIDINAS.

Aparecieron en México en 1986, son excelentes acaricidas pero no controlan moscas, son de baja toxicidad, son inestables en tina de inmersión, provocan un rápido desprendimiento de las garrapatas.

Es recomendado para movilización de ganado, no se recomienda en caballos ya que les provoca cólicos. Los exponentes son; amitraz (bovitraz), chlordimeform, cloromethiuron y cymiazol.

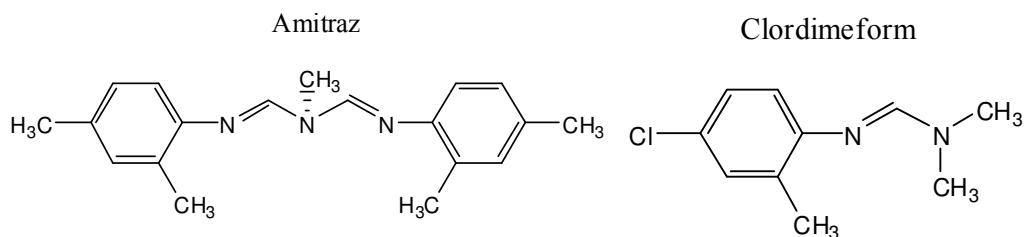


Figura 8.10 Ejemplo de amidinas, amitraz y clordimeform.

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la monoaminoxidasa, enzima que participa en la síntesis de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina, que son los encargados de estimular la placa muscular y la placa nerviosa, por eso provoca parálisis).

Afecta el sistema nervioso y muscular de los artrópodos. Provoca parálisis de la musculatura y como consecuencia existe desprendimiento del parásito del huésped (altera la reproducción). Provoca incapacidad para digerir proteínas sanguíneas (alteración sobre los procesos de alimentación). Tiene un efecto de derribe y momificación de los diferentes estadios parasitarios (alteración sobre la reproducción). Afecta al huevo porque penetra en él y lo deshidrata. Provoca disminución en la oviposición y en el porcentaje de eclosión.

8. 6. LACTONAS MACROCÍCLICAS.

Se dividen en avermectinas (Ivermectinas y Doramectinas) y milbemicinas (Moxidectina). Son endectocidas, actúan inhibiendo la oviposición y el porcentaje de eclosión en garrapatas del género *Boophilus*. Son de baja toxicidad y larga acción, tienen un pobre efecto contra *Amblyoma*.

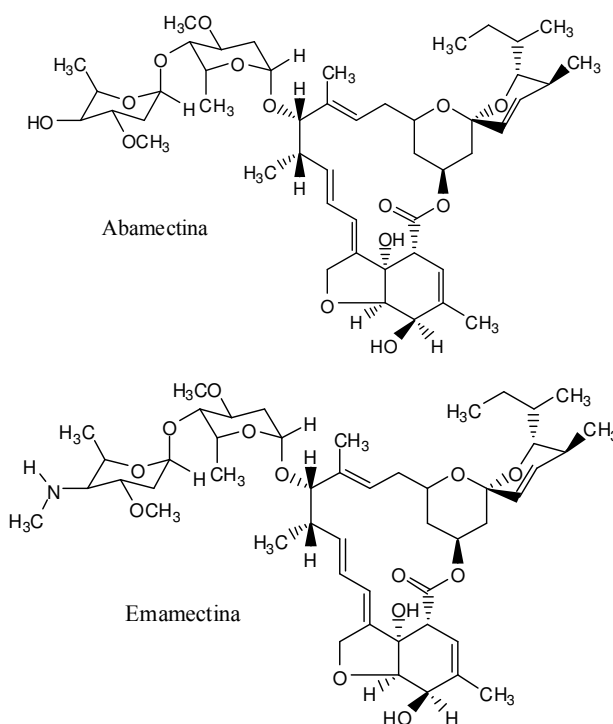


Figura 8.11 Ejemplo de lactonas macrocíclicas, abamectina y emamectina.

Tienen una gran afinidad a los receptores glutamato ligados a los canales de cloro de las células nerviosas y musculares. Incrementa la permeabilidad en las membranas a los iones de cloro, inhibiendo la actividad eléctrica de las células ocasionando de esta manera una hiperpolarización y parálisis del parásito, y como consecuencia su eventual muerte (tetanización de las placas neuromusculares). También impide la transmisión del impulso nervioso estimulando la liberación del ácido gamma amino butírico (GABA), el cual se fija en los receptores nerviosos impidiendo el impulso.

8. 7. FENILUREAS (INHIBIDORES DEL CRECIMIENTO).

El exponente de este grupo es el Fluazuron (Acatak, 1997). Bayer tiene un producto que pertenece a esta familia; el triflumuron (Baycidal). Son de fácil aplicación (pour-on) y de larga acción (acción sistémica). Tienen un alto costo y aplicación bajo un estricto programa de control.

Actúan contra *Boophilus microplus*, tienen acción sistémica; bloquean el desarrollo de la garrapata en las etapas críticas del ciclo de vida al afectar la quitina, elemento vital para el exoesqueleto, impidiendo así la muda de piel en

los diferentes estadios de crecimiento de la garrapata. Evitan la muda de una etapa a otra y esteriliza los huevos. Afecta los huevecillos de las garrapatas que lo ingieren impidiendo el nacimiento de las larvas.

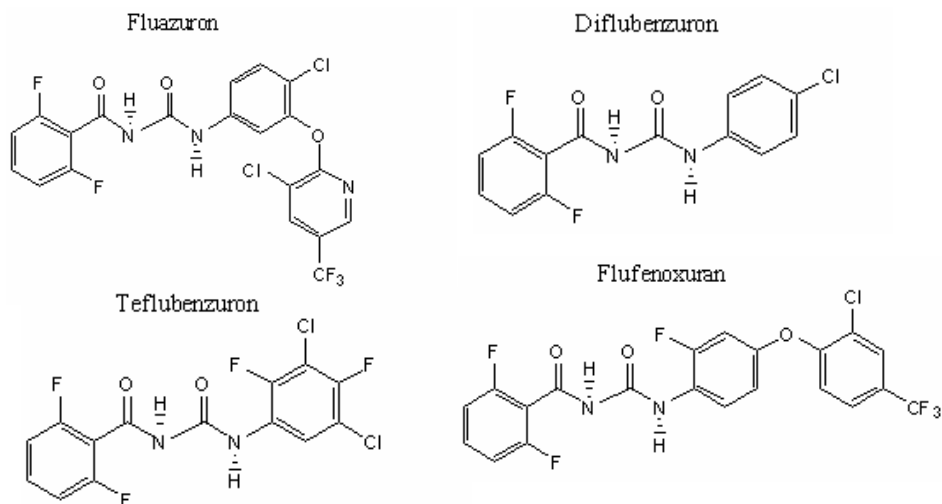


Figura 8.12. Ejemplo de fenilureas, fluazuron, diflubenzuron, teflubenzuron y flufenoxuran.

8. 8. FENILPIRAZOLONAS.

El exponente de esta familia de compuestos es el Fipronil (Ectoline 2000). Es un ectoparasiticida de fácil aplicación (pour-on). Tiene un excelente efecto contra *Boophilus microplus*. Comparte mecanismo de acción con las lactonas macrocíclicas; impide la transmisión del impulso nervioso estimulando la liberación del ácido gamma amino butírico (GABA), el cual se fija sobre los receptores impidiendo el impulso nervioso provocando una consecuente parálisis. El GABA es un modulador del impulso nervioso.

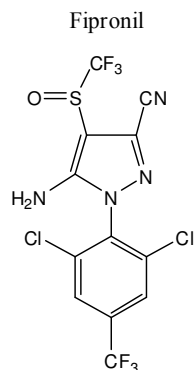


Figura 8.13. Ejemplo de una fenilpirazolona, fipronil.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Anita H., ANIMALES DESCONOCIDOS RELATOS ACAROLÓGICOS, Fondo de Cultura Económica, México, Cuarta Reimpresión, 1996;
- [2] Anita H., ANIMALES DESCONOCIDOS RELATOS ACAROLÓGICOS, Fondo de Cultura Económica, México, Cuarta Reimpresión, 1996;
- [3] Rodrigo, R. C.; Zeferino, G. V.; John G. E., *Técnica Pecuaria en México*, **2000**, 38 (3), 203 – 210.
- [4] Noé, S. C.; Minerva, S. V.; Hugo, F. S.; Zeferino, G. V., *Técnica Pecuaria en México*, **2002**, 40 (1), 81 – 92.
- [5] Germinal, J. C. A.; Edmundo, R. R.; Jesús, A. A. M.; Juan, A. R. A.; Juan, J. M. G.; Carlos, A. V. M.; Julio, V. F. M., *Técnica Pecuaria en México*, **2003**, 41 (3), 307 – 315.
- [6] Manuel, F. R.; Jesús, F. P. T.; Zeferino, G. V.; Carlos, C. V.; Jorge, S. O., *Técnica Pecuaria en México*, **2004**, 42 (1), 97 – 104.
- [7] Noé, S. C.; Rodrigo, R. C.; Minerva, S. V.; Zeferino, G. V., *Técnica Pecuaria en México*, **2005**, 43 (2), 239 – 246.
- [8] Manuel, F. R.; Elyes, Z.; Zeferino, G. V., *Técnica Pecuaria en México*, **2005**, 43 (3), 433 – 440.
- [9] Marbel, V. A.; Roger, I. R. V.; Fidel, V. A.; Hugo, F. S.; Alejandrina, O. N.; Salvador, N. O.; *Técnica Pecuaria en México*, **2006**, 44 (2), 155 – 167.
- [10] Darwin, C. J.; Roger, I. R. V.; José, A. R. A., *Técnica Pecuaria en México*, **2008**, 46 (4), 439 – 448.
- [11] Maribel, J. B.; Alfredo, C.; Humberto, H., *Zootecnia Tropical*, **2008**, 26 (1), 35 – 40.

- [12] Maribel, J. B.; Alfredo, C.; Humberto, H., *Zootecnia Tropical*, **2008**, 26 (1), 41 – 46.
- [13] Milla, A. B.; Cícero, D. P.; Guilherme, R. L. S.; Ana, M. B.; Carlos, R. C.; Luiz, R. G., *Genetics and Molecular Biology*, **2005**, 28 (4), 749 – 753.
- [14] Roger, I. R. V., Folleto Técnico No1. CONACYT-SAGARPA-2002-C01-1754, Octubre de **2005**.
- [15] Goodman & Gilman., *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, Novena Edición, Vol. I, McGraw-Hill Interamericana, México, 1996; 621 – 641, 965 – 980.
- [16] Goodman & Gilman., *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, Novena Edición, Vol. II, McGraw-Hill Interamericana, México, 1996; 1073 – 1091.
- [17] Ajay, K. B.; Subhendu, N. G.; Maghar, S. M.; Sheetal, R.; Jeffrey, S.; Uri, P.; Esteban, P. V., *Tetrahedron Letters*, **2006**, Vol. 47, 1885 – 1888.
- [18] Brian, M. L.; Catherine, M. C.; Yuk-Yung, W., *Canadian Journal of Chemistry*, **1968**, Vol. 46, 1141 - 1148.
- [19] Robin, G. C.; Alfred, F.; George, N. H., *Can. J. Chem*, **1989**, Vol. 67, 1472 – 1479.
- [20] Alfred, F.; George, N. H.; Robert, J. T., *Aust. J. Chem.*, **1978**, Vol. 31, 1241 – 1247.
- [21] Brian, M. L.; Lizzie, P., *Canadian Journal of Chemistry*, **1967**, Volume 45, 1431 – 1437.
- [22] Roy, B. M.; Philip, N. T.; Kenneth, S., *J. C. S. Perkin II*. **1977**, 1693 – 1705.
- [23] S. R. H.; Roy, B. M.; Kenneth, S., *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 1256 – 1261.

- [24] Hitomi, S.; Taro, I.; Takashi, M.; Kenkichi, T., *Tetrahedron Letters*, **1991**, Vol. 32, No. 45, 6591 – 9564.
- [25] Robert, D. B.; Thomas, H. T.; Joseph, W. H., *J. Org. Chem*, **1980**, Vol. 45, 3439 – 3442.
- [26] Vera, M. K.; Stephen, D. D.; David, F. K.; Cal, Y. M., *J. Org. Chem*, **1984**, Vol. 49, 1636 – 1639.
- [27] E. D. Hughes.; C. K. Ingold.; R. I. Reed., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2400 – 2440.
- [28] V. Gold.; E. D. Hughes.; C. K. Ingold.; G. H. Williams., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2452 – 2466.
- [29] V. Gold.; E. D. Hughes.; C. K. Ingold., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2467 – 2473.
- [30] R. O. C. Norman.; G. K. Radda., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3030 – 3037.
- [31] D. R. Harvey.; R. O. C. Norman., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3604 – 3610.
- [32] R. O. C. Norman.; G. K. Radda., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3610 – 3616.
- [33] C. J. Billing.; R. O. C. Norman., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3885 – 3888.
- [34] J. R. Knowles.; R. O. C. Norman., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3888 – 3891.
- [35] Gene, G. W.; Simeon, W.; Craig, W., *J. Org. Chem*, **1990**, 55, 631 – 636.
- [36] E. Gutierrez.; A. Loupy.; G. Bram.; E. Ruiz-Hitzky., *Tetrahedron Letters*, **1989**, Vol 30, No. 8, 945 – 948.
- [37] G. Bram.; T. Fillebeen-Khan.; N. Geraghty., *Synthetic Communications*, **1980**, Vol 10, No. 4, 279 – 289.
- [38] Adamo, F.; Alberto, B., *Pure Appl. Chem*, **1999**, Vol. 71, No. 4, 573 – 579.

[39] Weizhang Li.; Lihong Yun.; Haoshan Wang., *Synthetic Communications*, **2002**, Vol. 32, No.17, 2657 – 2662.

[40] Richard, G.; Frank, S.; Kenneth, W.; Humera, A.; Lorraine, B.; Lena, L.; John, R., *Tetrahedron Letters*, **1986**, Vol. 27, No. 3, 279 – 282.

[41] Rajender, S. V., *Pure Appl. Chem.*, **2001**, Vol. 73, No. 1, 193 – 198.