



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

“Síntesis de Derivados de la Guanidina que Posiblemente Presenten Actividad Ixodícida”

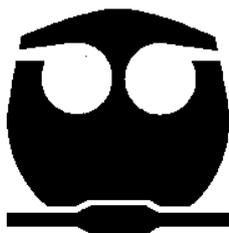
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

PRESENTA:

Roberto Israel Hernández Benitez



México, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE Profesora: Consuelo García Manrique

VOCAL Profesor: Fernando León Cedeño

SECRETARIO Profesor: Héctor García Ortega

1^{er} SUPLENTE Profesora: Martha Menes Arzáte

2^{do} SUPLENTE Profesor: Daniel Mendez Iturbide

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO 203, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA,
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**

ASESOR DEL TEMA:

FERNANDO LEÓN CEDEÑO

Nombre y firma

SUSTENTANTE:

ROBERTO ISRAEL HERNÁNDEZ BENITEZ

Nombre y firma

Agradecimientos y dedicatorias

Quizá sea esta la parte más difícil de mi trabajo pues implica recordar sin olvidar a varias personas, las cuales en su momento han contribuido a que este momento llegase.

Primero que nada, agradezco y dedico este trabajo a mi madre: María Benites Villagómez quien se ha dedicado en cuerpo y alma a sus hijos sin importar que tan lejos estos lleguen. A su amor incondicional solo puedo retroalimentarlo desde lo más profundo de mi alma y ser fiel a su entrega. Mil gracias mamá por todo, pero sobre todo por darme la vida.

A mis hermanos Eleodoro, Hugo y José que se dedicaron a educarme y ayudarme mientras crecía, gracias desde mi corazón Hicieron lo que podían.

A todos mis amigos y compañeros de escuela, desde la primaria hasta la universidad y hasta llegar al día de hoy y los que llegarán.

Al Maestro Fernando León Cedeño y a la Dra. Martha Menes Arzáte, por confiar tan ciegamente en mi y apoyarme hasta donde sus posibilidades se los permitieran y más allá de éstas... espero no haberlos defraudado, ni ahora ni nunca.

A mis entrañables: Tania, Claudio Amilcar, Mario Emilio, Héctor Ramón y Francisco Javier por todos esos momentos de diversión y ocio que siempre tengo presentes.

A mis amigotes del pilar: Adriana Monserrat, Adriana Távera, Nidia G., Rocio, Araceli y al buen Iván. ¡Que días aquellos, nunca los olvidare!.

A mis compañeros y amigos del Laboratorio 203: Laurita, Olivia, Margarita "Peluche", Cristina, Pedro, Efraín, Héctor Jacobo y en general a todos los del departamento de Orgánica que me ayudaron cuando necesite ayuda y me animaron a continuar.

A mis cuates del Laboratorio 5 de la ENCB-IPN: Éder, Ehecatl, Luisa Elena, Blaca Miriam, Adriana, Daniel, Daniela, Omar, Alberto, Héctor, Tomás y Aarón por hacer más amena mi estancia con uds. Pero muy en especial al Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa por confiar en mi y alentarme a ser mejor cada día.

A mi estimada, amada y querida Rosalba, fue casi un milagro tu aparición en mi vida y fortuita tu permanencia. Jamás te defraudare mientras estemos juntos.

A la banda del SICA: Javier, Rene Y Ernesto Magadan que me apoyan y ayudan cuando necesito ayuda.

A los que ya no están conmigo pero siento su apoyo y amor: *Miguel Ángel Corona[†]* y *Montserrat Crespo Rodríguez[†]* nunca los olvidare.

A todos los que no recuerdo en este momento pero que tienen que ver en la consumación de este momento: MUCHAS GRACIAS POR TODO Y VAMOS DE FRENTE SIN CLAUDICAR.

El presente trabajo fue presentado recientemente:

“Estudios Sobre la Síntesis de Derivados de la Guanidina”. **Hernández Benítez, R. I.**, Menes Arzáte, M, León Cedeño, F. 44° Congreso Mexicano de Química. 28° Congreso Nacional de Educación Química. Puebla, Puebla del 26 al 30 de Septiembre, 2009.

Índice General

	Página
Índice General	
1 Introducción	
1.1 Garrapatas.....	1
1.2 Especies de garrapatas.....	3
1.3 Especies presentes en México del género <i>Boophilus</i> <i>ssp.</i>	4
1.4 Ciclo biológico de la garrapata <i>Boophilus</i> <i>microplus</i>	6
1.4.1 Ciclo no parasitario (Ciclo de vida libre).....	6
1.4.2 Ciclo parasitario.....	7
1.5 Control natural de la garrapata <i>Boophilus</i> <i>microplus</i>	7
2 Antecedentes	
2.1 Ixodicidas naturales y sintéticos.....	9
2.2 Resistencia de garrapatas a ixodicidas.....	24
2.3 Amitraz.....	25
2.4 Guanidinas.....	28
2.4.1 Métodos de síntesis de guanidinas.....	30
2.5 Reacción de <i>Schotten- Baumann</i>	35
3 Objetivos	
3.1 Objetivo general.....	37
3.2 Objetivo particular.....	37
4 Hipótesis	38
5 Resultados y análisis	
5.1 Análisis estructura-reactividad.....	39
5.2 Derivados de la guanidina.....	50
6 Parte experimental	
6.1 Síntesis de derivados de la guanidina.....	92
7 Conclusiones	97
8 Referencias	98
9 Espectroscopia	104



Capítulo 1. Introducción

1.1 Garrapatas

Hace aproximadamente 8000 años antes de Cristo, en el Turquestán meridional, el hombre logró domesticar los primeros bovinos, a los que más tarde llevó consigo en sus migraciones desde esa remota región de Asia Central. Tanto Europa como África fueron poco a poco poblándose de vacunos domesticados incorporados como fuente de alimento y trabajo. Mientras tanto en América como en Oceanía, los bovinos fueron llevados por los colonizadores provenientes de Europa y es posible que en esas épocas las garrapatas llegaron acompañando a su huésped predilecto colonizando las regiones más tropicales de estos continentes y reproduciéndose como si ésta se encontrara en su hábitat natural.^[1]

En la actualidad, en prácticamente todo el mundo, una de las causas que afectan considerablemente a la industria pecuaria, sin lugar a duda, son las enfermedades parasitarias (figura 1). Dentro de éstas se encuentran las endoparasitosis causadas por microorganismos parásitos (aparato digestivo, pulmones, sangre, etc.) y las ectoparasitosis producidas por agentes parásitos en el exterior del huésped (piel, tejido subcutáneo). Sin lugar a duda una de las ectoparasitosis más importante en los mamíferos, en especial en el ganado bovino, es la ixodidosis causada por la infestación de las garrapatas.^[2] Las garrapatas son artrópodos parasíticos relacionados con los ácaros y los arácnidos; son ectoparásitos hematófagos persistentes, es decir, se alimentan de sangre y son también uno de los principales vectores de transmisión de enfermedades fúngicas, virales, bacterianas, rickettsiales y toxinas paralíticas,^[3] además de una gran variedad de agentes patógenos, más que cualquier otro artrópodo parásito. Se encuentran en el segundo lugar después de los mosquitos como vectores de transmisión de enfermedades infecciosas y es el causante del debilitamiento del huésped así como de la



perdida de apetito que consecuentemente se refleja en una considerable baja en la producción de carne y leche.



Figura 1. Infestación moderada por garrapatas en bovinos

Además, se ha observado una fertilidad menor en vacunos infestados lo cual se traduce en una disminución en la producción de terneras y en la producción de leche de menor calidad.^[1] Afecta directamente a otras industrias como la curtidora ya que las pieles de los animales parasitados por garrapatas son de mala calidad debido a las picaduras que estas producen al estar sobre el animal.

Por otro lado, los daños indirectos a la industria ganadera durante el siglo XX están determinados por las enfermedades infecciosas (endoparasitosis) de las cuales destacan: tuberculosis, brucelosis, leptospirosis; y en la década de los años setenta se confirma la presencia de diarrea viral bovina y rinotraqueítis infecciosa bovina. En años recientes la preocupación por la presencia de leucosis, paratuberculosis y la neosporosis se ha hecho evidente pues estas enfermedades constituyen un problema sanitario adicional a los que representa la presencia de garrapatas en el ganado, ya que estas son capaces de transmitir agentes patógenos como son la *Babesia boris*, *Babesia bigemina*, *Anaplasma marginale* y algunas especies pueden transmitir *Piroplasmosis*.^[4]

1.2 Especies de garrapatas

Se conocen aproximadamente 850 especies de garrapatas diferentes en todo el mundo, desde las regiones tropicales hasta las regiones más frías. Se sabe que el suborden *Ixodida* comprende tres familias diferentes de garrapatas. Estas pueden ser clasificadas en dos grandes familias: Ixodidae (garrapatas duras) debido a la presencia de una cutícula de quitina como exoesqueleto; Argasidae (garrapatas blandas) que carecen de esta cutícula de quitina; y una tercera familia: Nuttalliellidae la cual posee una sola especie llamada *Nuttalliella namaqua* (figura 2).

La familia Ixodidae, o garrapatas duras, es la familia más numerosa e importante desde un punto de vista económico y esta representada por 13 géneros y alrededor de 650 especies diferentes. La familia Argasidae, o garrapatas blandas, esta compuesta por 5 géneros y de aproximadamente 170 especies.^[5]

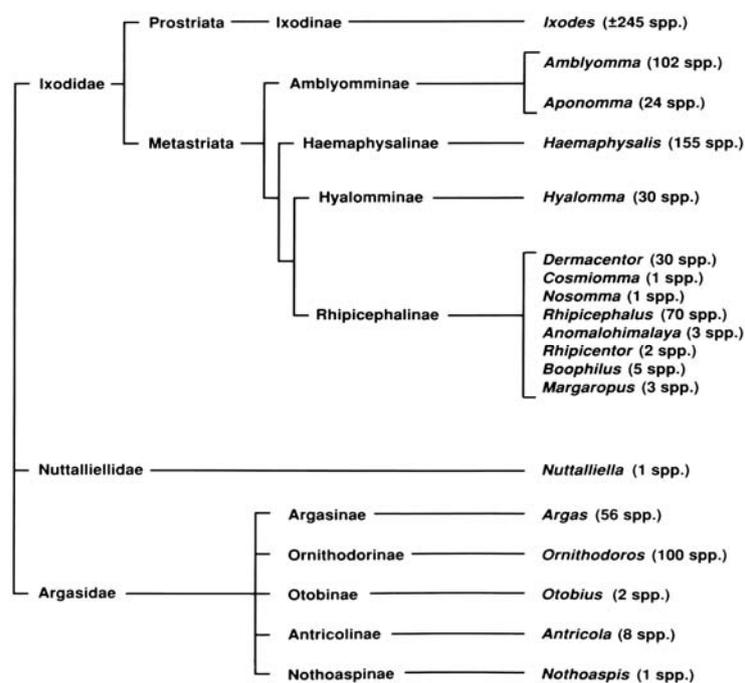


Figura 2. Diagrama representativo de las tres familias principales de garrapatas existentes en el mundo

La familia Ixodidae, está caracterizada por la presencia de una capa fuerte, esclerotizada en la superficie dorsal llamada carpacho o



scutum. La familia Argasidae, por otro lado, carece del carpacho y posee una cutícula de piel. Las hembras Ixodidae poseen un par de áreas porosas, estos son poros se encuentran muy unidos entre si y están ordenados en la superficie dorsal de la garrapata (ver figura 3). Se piensa que las secreciones que emergen de estos poros evitan la oxidación de la capa de lípidos insaturados que protegen a los huevos que deposita, asegurando la eclosión de estos.

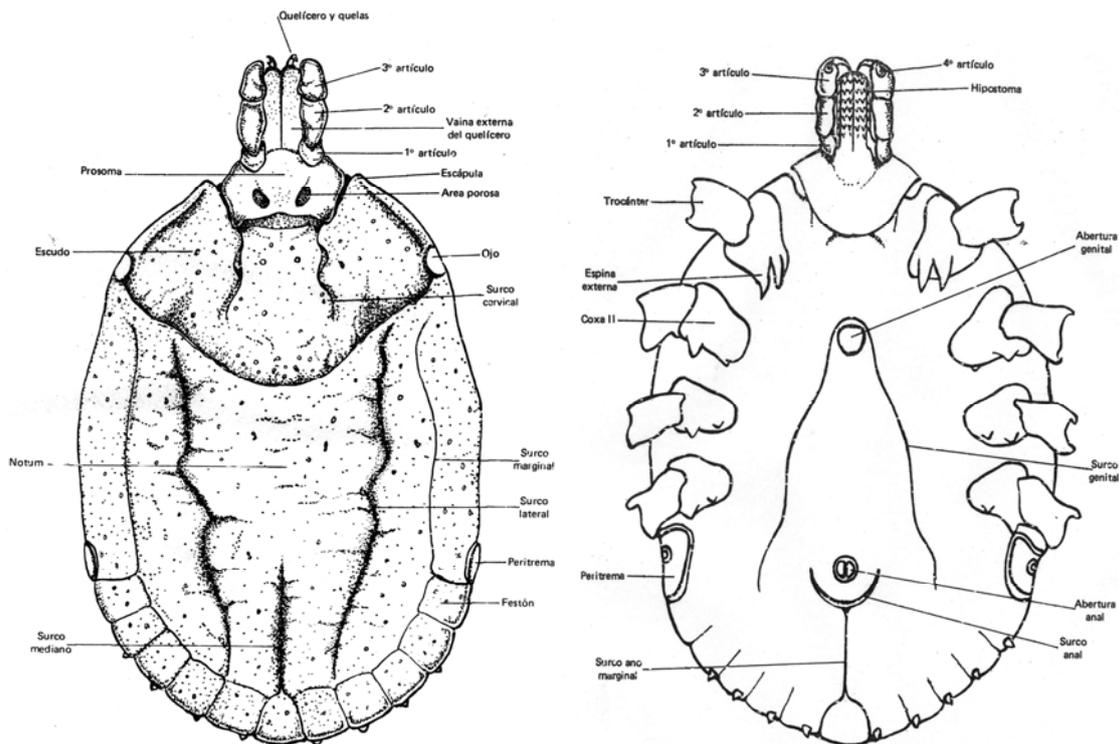


Figura 3. Características externas de una hembra de la familia Ixodidae. Vista superior (derecha) y vista inferior (izquierda)

Por último, Nuttalliellidae presenta características de cualquiera de las otras familias. Las hembras poseen un pseudocarpacho, un escudo de estructura semejante al carpacho en el exterior, pero sin la apariencia lisa del carpacho esclerotizado de la Ixodidae.^[5]

1.3 Especies presentes en México del género *Boophilus ssp*

De acuerdo a la región geográfica y al clima tropical de México, se encuentran dos de las cinco especies pertenecientes a la familia Ixodidae del genero *Boophilus ssp* las cuales también se encuentran

distribuidas alrededor del mundo: *Boophilus microplus* y *Boophilus annulatus* (figura 4). La primera es mejor conocida como *la garrapata común del ganado* y es capaz de parasitar a otros mamíferos como venados, aves, cabras, caballos, borregos e incluso al hombre.^[1,7]

Se estima que la pérdida económica producida por las garrapatas asciende a millones de dólares anuales debido a la presencia de animales infectados con *Anaplasmosis* y *Babesiosis* bovina en México de los cuales una buena parte corresponde a las pérdidas indirectas^[4] así como daños a la industria lechera y curtidora entre otras.



Figura 4. Distribución de *Boophilus microplus* alrededor del mundo (izquierda) y clima favorable en México y Estados Unidos, 1982 (derecha)

Se encuentra presente en África, el sur de Asia, Australia y en América desde el norte de México hasta Chile y Argentina. Comprende la zona entre los paralelos 32 de latitud norte y 35 de latitud sur. En esta región existen unas 250 millones de cabezas de ganado, de las cuales 175 millones se encuentran en zonas donde *Boophilus microplus* se desarrolla de manera natural.^[1]

En México, la *Boophilus microplus* ocupa el 54% del territorio (1,043,722.4 km²) mientras que la *Boophilus annulatus* el 28%. La *Boophilus microplus* se encuentra presente en las zonas tropicales del Golfo de México y del Océano Pacífico y la *Boophilus annulatus* en las zonas semiáridas del norte, de acuerdo a las condiciones que estas especies requieren para su reproducción y desarrollo. Existen regiones del país en donde ambas especies de garrapatas comparten

el mismo nicho ecológico, lo que representa aproximadamente el 70% del territorio destinado al pastoreo de ganado.^[4]

Por ello, es necesario implementar mecanismos para el control de parásitos como la garrapata *Boophilus microplus* y la garrapata *Boophilus annulatus* en las zonas tropicales y semiáridas de la República Mexicana.

1.4 Ciclo biológico de la garrapata *Boophilus microplus*

Las garrapatas del género *Boophilus ssp* y en general casi todas las pertenecientes a la familia *Ixodidae*, son garrapatas cuyo ciclo de vida se divide en dos partes. El *ciclo parasitario* transcurre sobre el huésped y el de *vida libre* o *no parasitario* en un inicio su vida transcurre fuera del huésped (figura 5). Su vida parasitaria transcurre exclusivamente sobre un solo animal a diferencia de las especies de garrapatas como la *Amblyomma cajennense* que tiene dentro de su ciclo de vida parasitario tres huéspedes antes de reproducirse y morir. Por ello, es necesario estudiar ambos ciclos de vida (parasitario y no parasitario) e identificar y cerciorarse de que la especie sea *Boophilus microplus* y de esta manera hacer más eficiente el control químico o natural así como elucidar los mecanismos de acción de cada producto y evitar la resistencia genética de poblaciones hacia estos productos en un periodo de tiempo corto. Además, se debe poner en práctica una estrategia llamada *Manejo Integrado de Garrapatas* el cual se ha probado en otros países y que se discutirá más adelante.

1.4.1 Ciclo no parasitario (Ciclo de vida libre)

Esta etapa de vida de la garrapata *Boophilus microplus* inicia una vez que la hembra ovígera o *teleogina* madura se desprende del huésped, cayendo al suelo. Para entender mejor esta primera etapa algunos autores la subdividen en seis partes que son: Protoquia,



Ootoquia, Metatoquia, Incubación, Eclosión y finalmente Vida larvaria libre.^[1]

1.4.2 Ciclo parasitario

Una vez que la larva logra treparse a un animal vacuno comienza el ciclo parasitario.

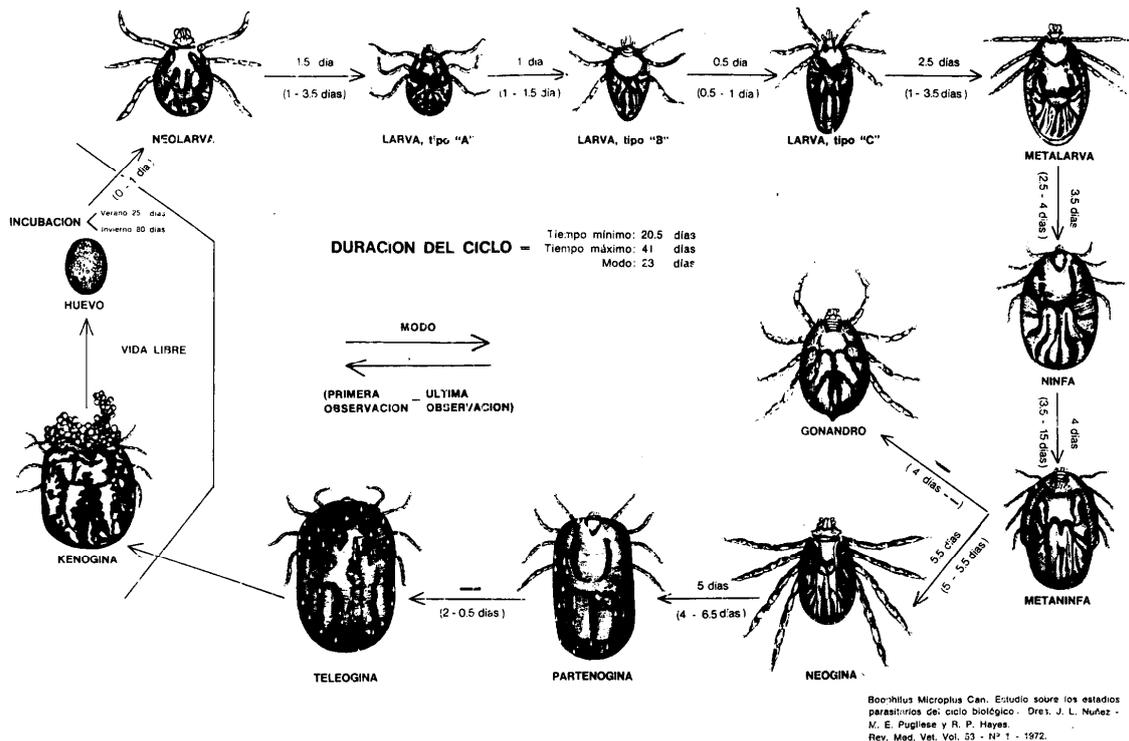


Figura 5. Ciclo biológico completo de la garrapata *Boophilus microplus* (ciclo de vida libre y ciclo de vida parasitario)^[1]

Este ciclo puede dividirse en una etapa larval, una ninfal y una tercera denominada adulta en la cual hembras y machos copulan para así reiniciar el ciclo reproductivo.^[1]

1.5 Control natural de la garrapata *Boophilus microplus*

Una forma de control de estos parásitos que no implica el uso de productos químicos, es el uso de depredadores naturales como lo son las hormigas, los roedores, las aves, etc. Desafortunadamente, este tipo de control no cumple con los resultados esperados, siendo francamente inútil por si mismo. Otras metodologías planteadas son

la rotación de sistemática de potreros, la quema dirigida de potreros y zonas de pastizales altos, el riego por inundación y el Manejo Integral de Garrapatas (MIG).



Figura 6. Ganado Brahman (*Bos indicus*) resistente a garrapatas

El MIG plantea una planificación técnica dirigida hacia el combate de la garrapata *Boophilus ssp* y *Amblyomma cajennense* con el fin de mantener un nivel mínimo y económicamente admisible de parásitos sobre cada animal. Para la *Boophilus microplus* este número no debe ser mayor a 20 garrapatas de un tamaño de 4 mm delante de un solo lado del animal.^[11] De manera complementaria, se puede hacer uso de *ganado resistente a las garrapatas*. Ya está reportado que las razas europeas (*Bos taurus*) son más susceptibles al ataque de garrapatas que las provenientes de la India denominadas Cebús (*Bos indicus*, figura 6). La incorporación de ganado Cebú al rebaño dentro de la planificación del MIG es un factor a considerar con el fin de disminuir la población de garrapatas. Otra ventaja de estas razas es la herencia genética de resistencia que transmiten a sus becerros, a diferencia de las razas europeas que no la desarrollan a pesar de las fuertes infestaciones por parte de distintas especies de garrapatas.

Capítulo 2. Antecedentes

2.1 Ixodidas Naturales y Sintéticos

El hombre como tal, desde principios del siglo pasado, ha intentado combatir, con resultados poco satisfactorios, a la garrapata *Boophilus microplus*. Ha empleado de manera empírica distintas sustancias como aceites, parafinas, petróleo crudo, soluciones de tabaco, compuestos azufrados, cal, etc.

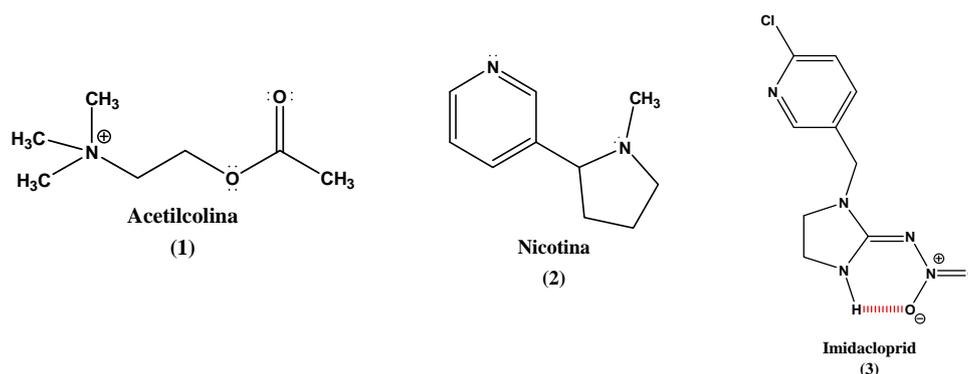


Figura 7. Acetilcolina e imitadores de la acetilcolina con uso insecticida.

Hoy en día se sabe que la nicotina (2), la cual es un alcaloide del tabaco, imita la acción de la acetilcolina (1), la cual es uno de los principales neurotransmisores excitantes en el sistema nervioso central de los insectos. Un nuevo compuesto derivado de este tipo de estructura es el Imidacloprid (3) (figura 7). En mamíferos este compuesto es mucho menos tóxico que la nicotina (2).^[14] En México y en otras partes del mundo, empíricamente los ganaderos han probado muchos remedios a base de plantas y otros productos con resultados irregulares. Dada la propiedad que poseen algunas plantas, tanto para repeler las garrapatas como la leguminosa *Stylosanthes ssp* o bien para eliminar las garrapatas tales como *Melinis minutiflora*, *Brachiria brizantha*, *Gynandropsis gynandra*, y la comúnmente conocida como Neem (*Azadirachta indica*), han mostrado algunos efectos positivos en el control de las garrapatas.^[8, 11, 18]

Los antiparasitarios externos se han usado por décadas para el control de las garrapatas y en sus comienzos se destacaron por su alta efectividad, lo que postergó el uso de otros medios de control, sobresaliendo el control con productos químicos. El manejo inadecuado de estos productos dio como resultado el surgimiento de cepas resistentes de estos ectoparásitos.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-006-ZOO-1993, un ixodicida se define como *un plaguicida destinado a prevenir, controlar o combatir las infestaciones debidas a las garrapatas.*^[6] Así, un ixodicida formulado es un producto resultante de la combinación del plaguicida técnico con otros ingredientes, que por sus características físicas, químicas y en su caso, biológicas, está listo para su preparación o su aplicación por el mismo usuario.^[17]

A continuación se presentarán algunos de los compuestos químicos más empleados para el control de la garrapata *Boophilus microplus* en el ganado bovino.

2.1.1 Baños Arsenicales

A finales del siglo pasado es cuando comienza el verdadero control químico de las garrapatas con la aplicación de soluciones arsenicales en baños de inmersión. Los baños con soluciones arsenicales se repetían cada 15 días en el ganado bovino, equino, ovino y caprino. Debido a sus bajos costos, gran solubilidad en agua y fácil determinación de la concentración, el empleo de soluciones arsenicales alcanzó gran auge, retrasando la investigación de nuevos principios activos por cerca de 40 años. Las primeras soluciones garrapaticidas empleaban arsénico blanco (As_2O_3) y para aumentar la solubilidad en agua se mezclaba con carbonato de sodio (Na_2CO_3) o sosa cáustica (NaOH), formándose la sal metarsenito de sodio (NaAsO_2).



Afectan el mecanismo de respiración celular inhibiendo las enzimas respiratorias, ocasionando la destrucción del protoplasma. En general, se manifiesta una gradual disminución de la motilidad, pérdida del equilibrio, astenia, supresión de la respuesta a los estímulos y finalmente la muerte de la garrapata.

2.1.2 Compuestos organoclorados.

En 1939, durante la segunda guerra mundial, se descubrieron las propiedades insecticidas del DDT (4) y el BHC (5). Se comprobó un amplio espectro de efectividad y un efecto residual muy amplio comparado con las soluciones arsenicales.^[1] Son compuestos sintéticos muy estables y de difícil degradación, capaces de pasar de un organismo a otro por la cadena alimentaría, sin sufrir alteraciones y debido a su fuerte liposolubilidad estos se pueden acumular en los tejidos grasos (figura 8).^[13]

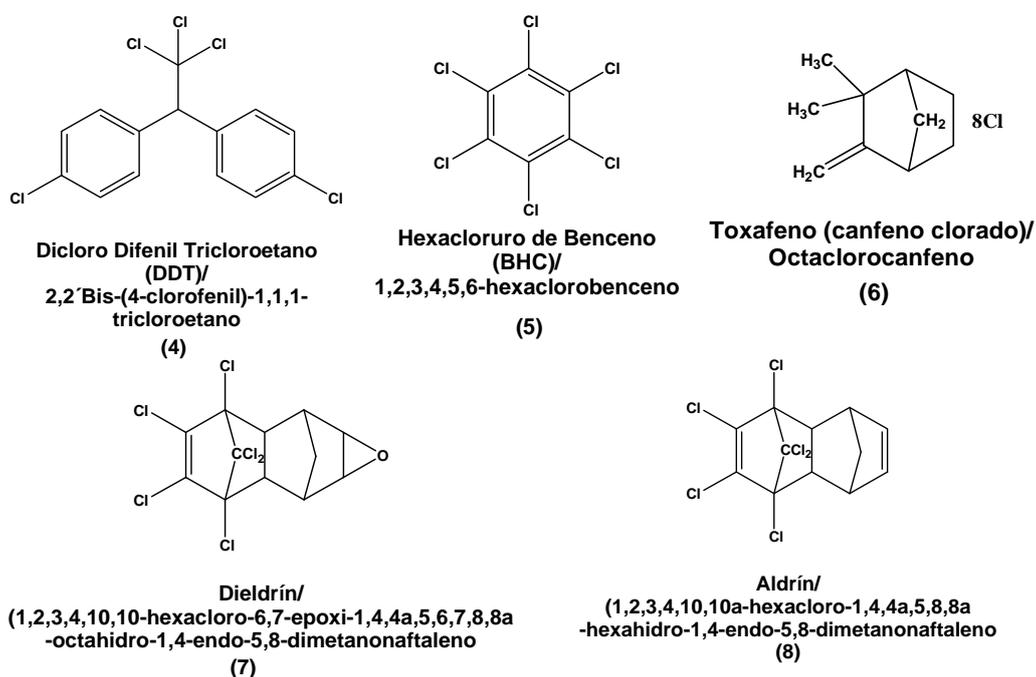


Figura 8. Algunos productos organoclorados utilizados como agentes garrapaticidas

La principal acción tóxica de los compuestos organoclorados la ejercen sobre el sistema nervioso, interfiriendo con el flujo de iones a

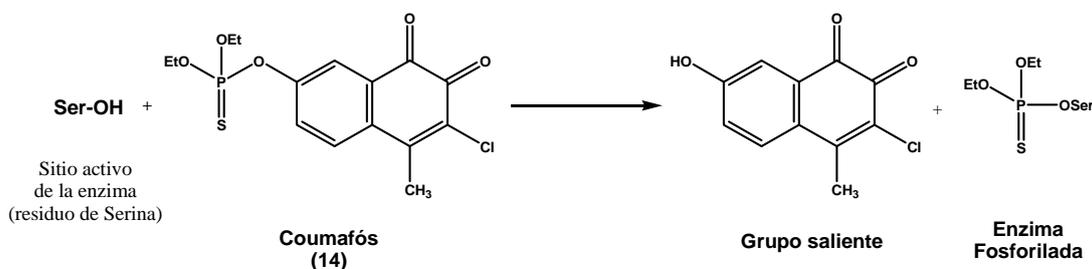


través de las membranas de las células nerviosas, aumentando la irritabilidad de las neuronas, además de ser inductores enzimáticos. El DDT y sus análogos prolongan el tiempo de apertura de los canales de Na^+ , inhiben el flujo de iones cloruro regulado por el ácido γ -amino butírico (γ -GABA). El γ -GABA es el principal "neuromediador" inhibidor central en los mamíferos y periférico en los invertebrados interviniendo en las funciones neuromusculares de éstos.^[13] A diferencia de los organofosforados y los carbamatos, no inhiben las colinesterasas.^[12]

2.1.3 Compuestos organofosforados

La búsqueda de nuevos principios activos para dar solución a las dificultades ocasionadas por el uso excesivo de los insecticidas organoclorados, con el fin de evitar por una parte los residuos en animales y por otro los problemas de resistencia por parte de algunas cepas de garrapatas dieron lugar a estos compuestos que en un principio, fueron llamados los insecticidas más eficaces.^[1]

Son compuestos que poseen un átomo de fósforo en el centro de la molécula, y son derivados formales del ácido fosfórico, cuyos grupos hidroxilo están sustituidos por elementos como flúor, azufre, cloro, grupos amino y radicales orgánicos.^[12] Dentro de sus cualidades se puede mencionar que estos compuestos no dejan residuos sobre los animales tratados, lo que representa una enorme ventaja sobre otros tipos de compuestos ya comentados anteriormente.



Esquema 1. Mecanismo de acción de los insecticidas organofosforados



Su acción tóxica se basa en su efecto inhibitorio de la enzima *acetilcolinesterasa* mediante una fosforilación irreversible, ocasionando como consecuencia un aumento de la acetilcolina que al llegar a niveles críticos origina la aparición del efecto letal (esquema 1).^[1,12] Esto ocurre tanto en insectos como en mamíferos, incluidos entre ellos el hombre. Debido a su solubilidad en lípidos, estos compuestos son rápidamente absorbidos por todas las vías y se difunden por el organismo y se acumulan en aquellos tejidos ricos en grasas, del mismo modo que los organoclorados. La eliminación se realiza fundamentalmente por la orina y ocasionalmente por la leche en el caso del ganado bovino. El tratamiento de la intoxicación aguda se basa en la administración de sulfato de atropina (10) en una dosis de 0.5 mg/ kg (en bovinos) que es un eficaz antagonista; la reactivación de la enzima fosforilada se logra con la administración endovenosa del cloruro de 2-pralidoxima (11), junto con la atropina (9) (figura 9).^[1,13]

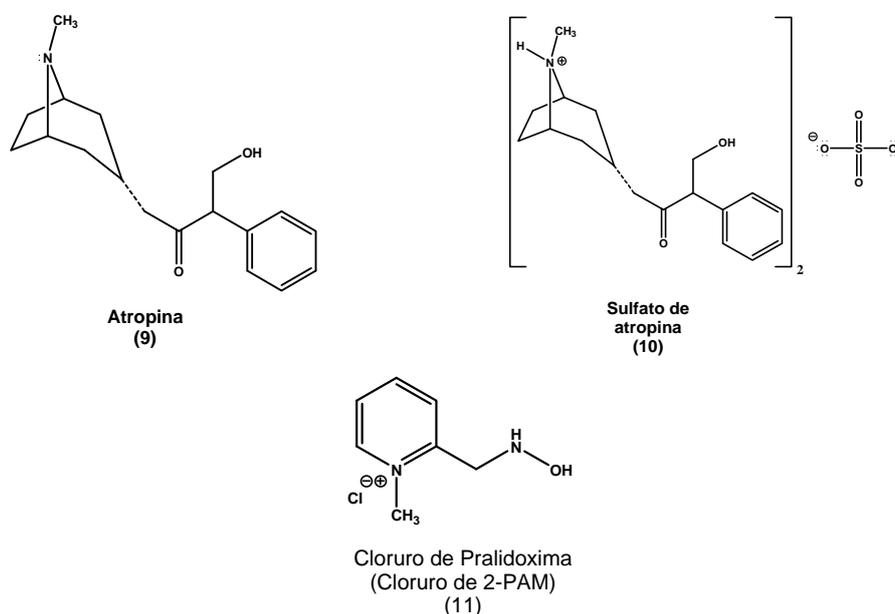


Figura 9. Compuestos utilizados en los casos de envenenamiento por compuestos con activos organofosforados

Los organofosforados penetran rápidamente a través de la cutícula, estando sujeta la rapidez de penetración al tipo de disolvente



utilizado. Los síntomas que presentan las garrapatas tratadas con estos compuestos son: hiperexcitabilidad e hiperactividad casi inmediatamente a la inyección, luego incoordinación muscular, convulsiones y finalmente la muerte.^[1]

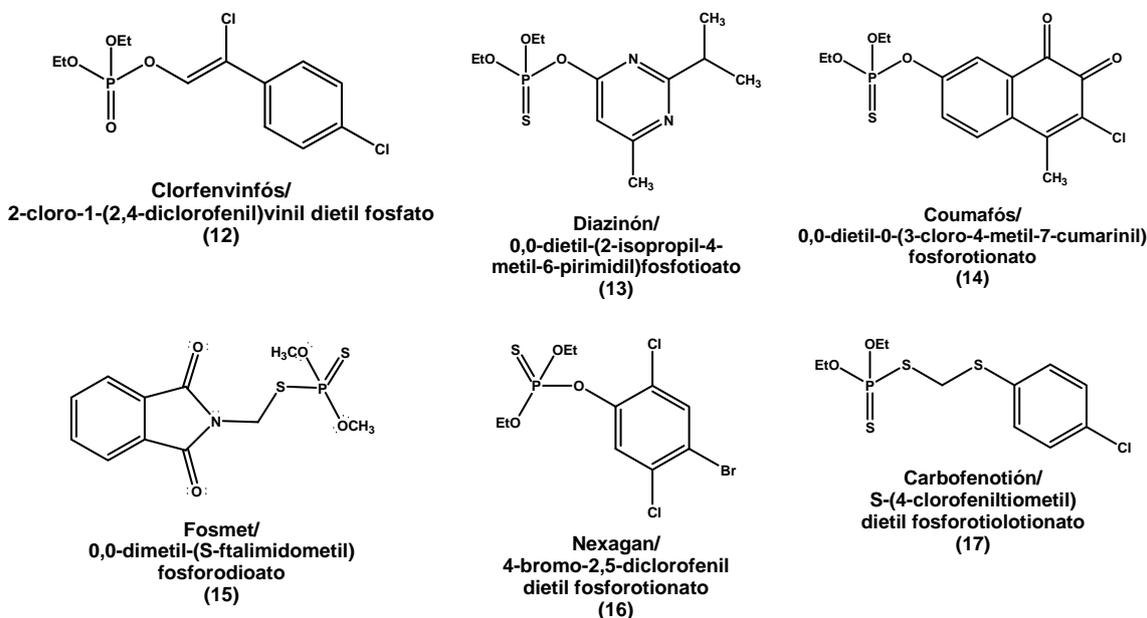


Figura 10. Algunos compuestos ixodicidas organofosforados utilizados para combatir garrapatas

En el estudio realizado a diferentes cepas resistentes a compuestos organofosforados de campo en comparación con cepas de laboratorio (susceptibles) de garrapatas *Boophilus microplus*, se han encontrado diferentes proteínas con una actividad relativa incrementada, así como una actividad de esterasas también incrementada en cepas resistentes a los organofosforados en relación a la cepa susceptible, lo cual se confirma con la detección de una banda capaz de hidrolizar el sustrato acetato de α -naftilo de las cepas resistentes. Hasta el momento se desconoce el grado de asociación entre la actividad específica de las esterasas y los índices de resistencia obtenidos del perfil toxicológico.^[21]

2.1.4 Carbamatos

Los insecticidas carbamatos existen como ésteres del ácido carbámico, y típicamente tienen algún grupo arilo como sustituyente. Son derivados sintéticos de un alcaloide presente en la planta *Physostigma venenosum*.^[17] Otros carbamatos son de una naturaleza más alifática y pueden presentar una cierta miscibilidad en agua para actuar como insecticidas sistémicos (figura 11). A menudo son altamente tóxicos para los mamíferos y, por lo tanto, deben manejarse con cuidado. Entre los insectos, estos productos son particularmente tóxicos para los himenópteros y benéficos para las abejas melíferas.

El mecanismo de acción es similar al de los insecticidas organofosforados, motivo por el cual no resultó totalmente activo frente a cepas resistentes de *Boophilus microplus*.

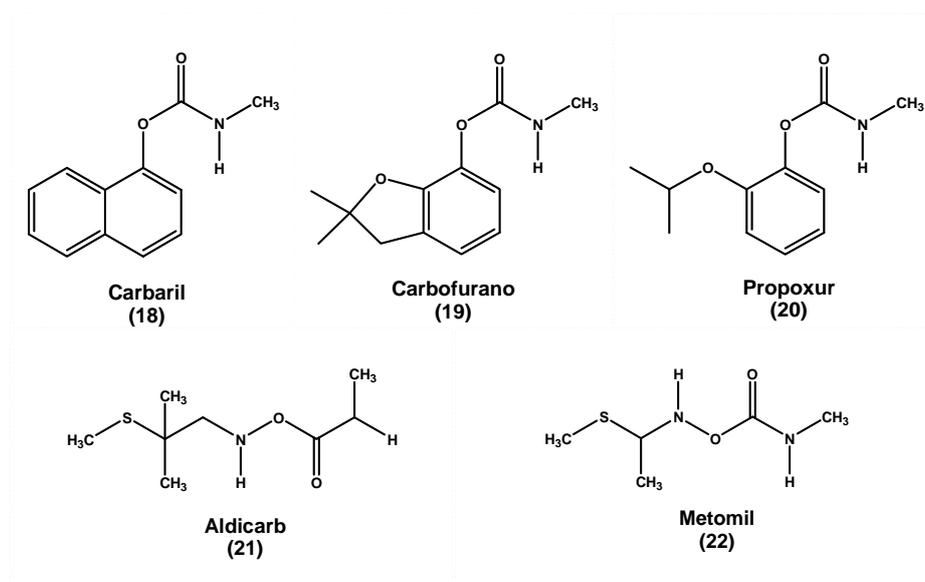


Figura 11. Algunos compuestos insecticidas derivados de carbamatos utilizados como plaguicidas

La reacción causa una carbamitación del grupo hidroxilo de la serina. También se genera un grupo hidroxilado que se elimina. El Sistema Nervioso Central es el sitio de acción de los carbamatos y los signos de intoxicación también son similares a los que presentan los insecticidas organofosforados (esquema 1). Comparada con la

fosforilación, el complejo de enzimas carbamiladas es relativamente menos estable; típicamente se hidrolizará en un período de algunos minutos. La aparición de cepas resistentes a los compuestos organofosforados que también presentan resistencia cruzada a carbamatos, imposibilitaron el desarrollo de este compuesto para su uso en el campo.^[1,14]

2.1.5 Piretroides

El desarrollo de los piretroides tiene sus inicios en las investigaciones realizadas por Staudinger y Ruzika, los cuales a partir de las flores de crisantemo (*crysanthemum coccineum* y *Crysanthemum cinerariaefolium*) aislaron e identificaron el principio activo de los piretros. La actividad insecticida de los piretroides sintéticos depende de la configuración de sus componentes (ácido y alcohol), caracterizándolos como sustancias con un alto carácter lipofílico, el cual es un factor determinante en la habilidad para penetrar y actuar intracelularmente en el Sistema Nervioso Central de los insectos ya que penetran a través del tegumento.^[3, 12, 14, 19] Aunque la eficacia insecticida de los piretroides sintéticos de “primera generación” y su baja toxicidad para los mamíferos fueran demostradas por primera vez en 1935, no llegaron a desarrollarse debido en parte a su inestabilidad a la luz y a su elevado costo y en parte al éxito alcanzado por compuestos activos posteriores con métodos de síntesis mucho menos costosos como los organoclorados, los organofosforados y los carbamatos. A partir de 1973, al modificar su fotoestabilidad, se lograron obtener los piretroides sintéticos de “segunda generación” como la permetrina (23) y la cipermetrina (24), los cuales poseían un alto poder insecticida, baja toxicidad en mamíferos y un incremento importante de la persistencia.



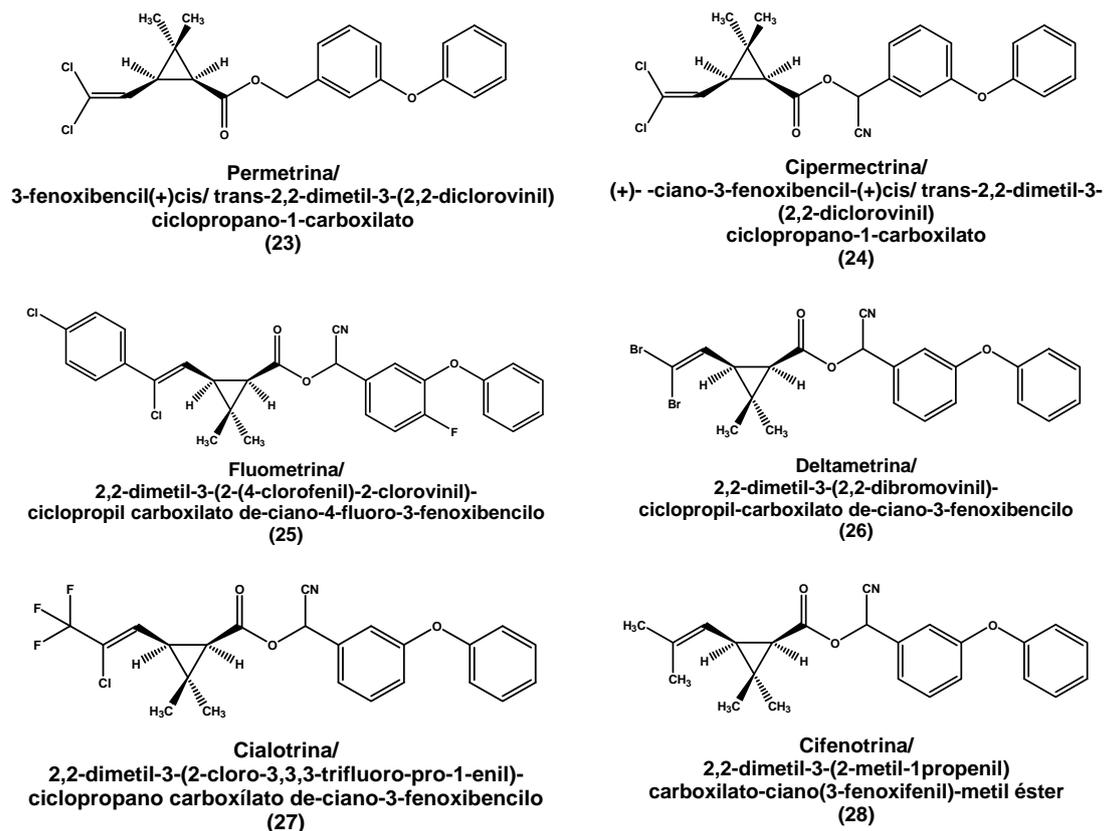


Figura 12. Ejemplos de piretroides sintéticos empleados como ixodicidas

La deltametrina (26) y la fluometrina (25) fueron piretrinas obtenidas a partir de una sustitución en los componentes de la fórmula. Estos piretroides son más tóxicos a temperaturas menores, una propiedad única entre los acaricidas. Se considera que estos compuestos actuarían a nivel de la membrana de la célula nerviosa, ocasionando cambios en la permeabilidad de los iones Na^+ y K^+ produciendo un incremento del potencial negativo, con repetición de descargas, produciendo hiperexcitación y un posterior bloqueo de la conducción nerviosa, lo cual lleva a la parálisis de los ixódidos intoxicados. Sobre cepas resistentes de *Boophilus microplus* a organofosforados, carbamatos y organoclorados los piretroides sintéticos y naturales representan una alternativa viable.^[1,12]

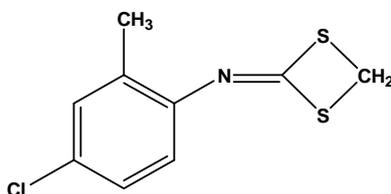
Estudios recientes indican que la acción del clordimeform (29) en ratas y ratones al ser metabolizado se transforma en (30), el cual actúa como un inhibidor de la desaminación oxidativa de aminas biogénicas por parte de la monoaminooxidasa (MAO) presente en el hígado y en el cerebro.

El amitraz (40), posee una acción similar a la del clordimeform (29) contra la garrapata *Boophilus microplus* pero se discutirá de manera más detallada posteriormente ya que el mecanismo de acción no está bien definido y se proponen dos rutas metabólicas.

2.1.7 Otros compuestos activos utilizados para el control de las garrapatas^[1]

En este inciso se comentará sobre los compuestos con un mecanismo de acción diferente con respecto a los compuestos ya mencionados.

Aquí se pueden mencionar los compuestos como el Nimidano (31), el cual es un derivado de las anilinas y del ditioetano (figura 13).



(31)

Figura 13. Estructura del Nimidano

En 1974 se realizan los primeros ensayos en Brasil por medio de aspersión a una concentración de 500 ppm obteniendo un control del 99.6-99.8% sobre *Boophilus microplus* y una reducción en la oviposición del 96% y un poder residual de aproximadamente 15 días.

El Clormetiuron (32) (C₉H₁₄O-N₂-Dipofeno), es un compuesto perteneciente a las tioureas (figura 14). Los estudios realizados sobre la toxicidad y el metabolismo del compuesto en larvas de *Boophilus microplus* resistentes a los ixodicidas organofosforados, demostraron una



excelente eficacia y la posibilidad de prolongar el periodo de uso de campo. Resalta su baja toxicidad y su alta estabilidad, que posibilitan su uso en concentraciones elevadas, así como la limpieza del ganado y la buena inhibición de la oviposición.

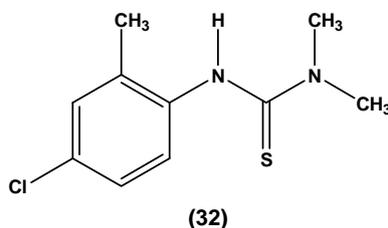


Figura 14. Estructura del Clormetiurón

Otro de los compuestos utilizados para combatir a los insectos, entre ellos las garrapatas, son los imitadores de la hormona juvenil. Este tipo de hormonas son sesquiterpenoides lipofílicos que contienen un grupo epóxido y un grupo metil éster. El metropreno (34) y el fenoxicarb (35) imitan la acción de la hormona juvenil (33) en varios procesos fisiológicos, como la muda y la reproducción (figura 15).

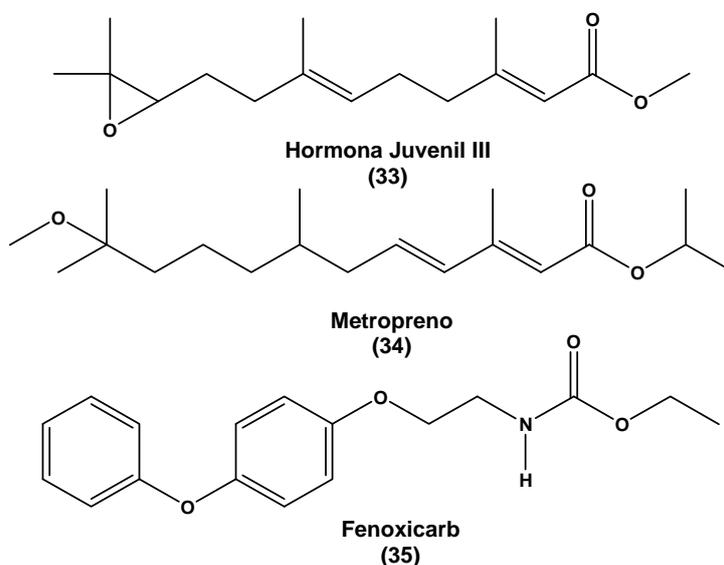


Figura 15. Imitadores de la Hormona Juvenil

La exposición durante la muda resulta en la producción de insectos que tienen morfologías mezcladas larva-adulto ó larva-ninfa. Otra propiedad útil de estos compuestos es que en los adultos, alteran la fisiología reproductiva normal y actúan como un método de control

sobre la reproducción. Son compuestos solubles en disolventes orgánicos y tienen una toxicidad mínima en mamíferos.

Los compuestos inhibidores de la síntesis de quitina están clasificados como benzoilfenilureas (figura 16) y poseen algunos sustituyentes halogenados. La toxicidad para mamíferos es muy baja.

Los insectos expuestos a estos compuestos no pueden formar una cutícula normal pues pierden la habilidad para sintetizar quitina, la cual es un polisacárido de la *N*-acetilglucosamina. Esta polimerización es bloqueada lo cual puede ocurrir por medio de la inhibición de un paso en el transporte en las membranas que involucran la UDP-*N*-acetilglucosamina. Sin la quitina, la cutícula se vuelve delgada y quebradiza lo cual priva de soporte y protección al insecto e incluso a soportar un cambio físico (metamorfosis). En consecuencia, las benzoilfenilureas son especialmente efectivas cuando se aplican justo antes de la "muda", que en el caso de la garrapata *Boophilus microplus* es en el estadio de metalarva y metaninfa.

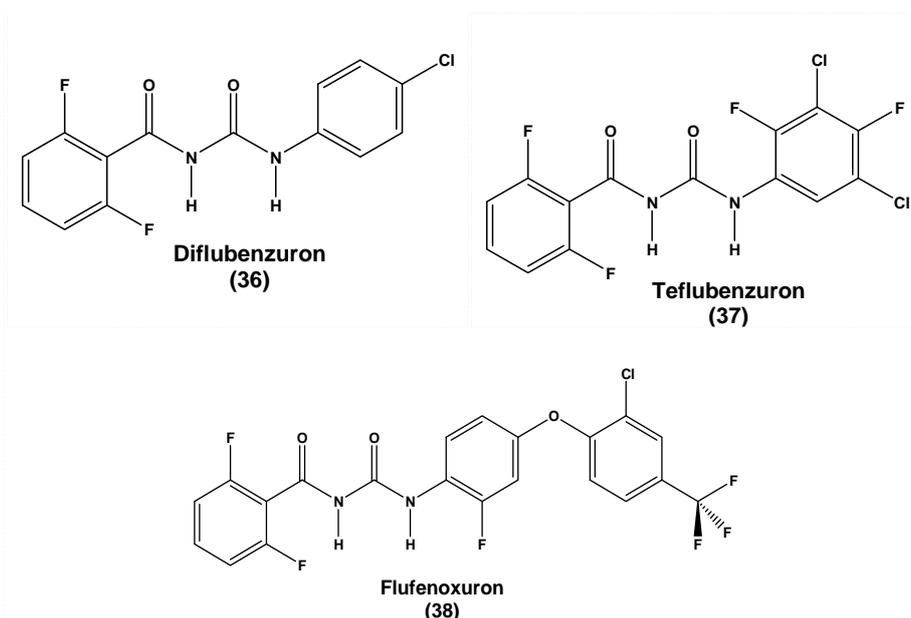


Figura 16. Compuestos inhibidores de la Quitina de insectos.

Las Avermectinas son lactonas macrocíclicas las cuales se aíslan del hongo *Streptomyces avermitillis*. La modificación química ha producido ciertos derivados semi-sintéticos. Uno de ellos es el



compuesto emamectina (39), el cual tiene una alta actividad como insecticida (figura 17). El mecanismo de acción de las avermectinas consiste en el bloqueo de la actividad eléctrica en los nervios y músculos de vertebrados e invertebrados al incrementar la conductancia de las membranas a los iones Cl^- .

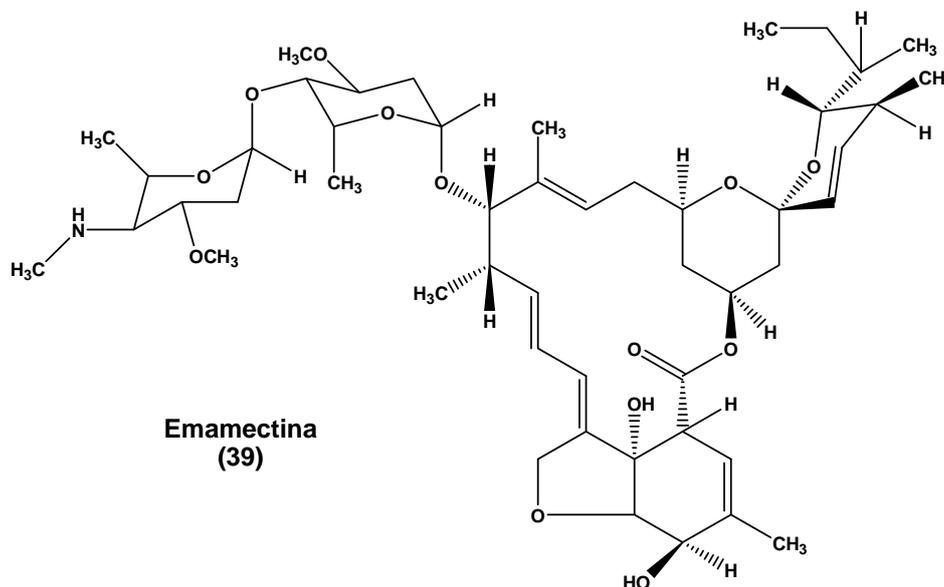


Figura 17. Derivado de avermectinas: emamectina

El efecto es similar al del γ -GABA, pero es esencialmente irreversible. Son bastante indiscriminadas en su mecanismo de acción, y pueden afectar cierto número de otros canales de cloro controlados por ligandos o por voltaje. De especial importancia son los canales de cloro controlados por el glutamato en los músculos esqueléticos de insectos y nemátodos los cuales pueden ser un factor intermediario para la parálisis muscular inducida por las avermectinas en organismos susceptibles.^[14]

Independientemente del tipo de principio activo utilizado o que se proponga como tal, éste debe de cubrir cuatro puntos básicos para ser comercializada en campo:

- 1) Acción directa efectiva mayor al 99.9% de la población global.
- 2) Amplio poder residual y baja toxicidad para los animales y los operadores del producto.

3) Acción sobre oviposición o cualquier otro estadio clave en el ciclo biológico.

4) Estabilidad del compuesto activo en todo momento durante su aplicación en los animales, ya sea en baño de inmersión o por aspersión.^[1]

Los ixodicidas generalmente son aplicados mediante baños de inmersión o baños de aspersión. El baño de inmersión fue el primero en desarrollarse y ha demostrado ser el más eficaz, ya que se logra el completo mojado de toda la superficie corporal, incrementando el contacto entre los parásitos que se encuentran sobre la piel del huésped y el producto ixodicida, además de su rapidez de ejecución (figura 18). Se componen normalmente por 3 secciones:

- a) Canal de aproximación
- b) Canal o "pileta" de baño
- c) Drenaje

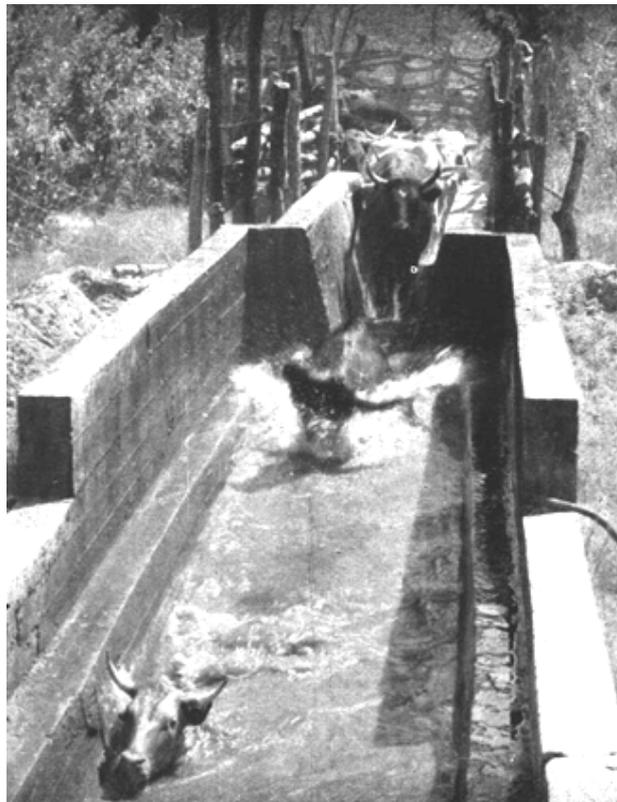


Figura 18. Baño de inmersión de vacunos.

A pesar de ser el mejor método para el tratamiento de animales parasitados, posee algunas desventajas como la exigencia de agua en cantidades altas para la preparación del baño así como el mantener la concentración del ixodicida durante toda la operación y en todos los animales que reciben el baño y la limpieza del canal (pileta) donde pasan los animales.^[1, 11, 17]

La vacuna Bm 86, esta indicada para controlar única y exclusivamente la garrapata *Boophilus microplus*. Esta constituida por extractos proteicos de antígenos relacionados con la protección del epitelio intestinal. Sin embargo, se han detectado diferencias en cuanto a la susceptibilidad de las garrapatas en diversas locaciones geográficas.^[8] El empleo de esta vacuna conlleva a una disminución del uso de tratamientos ixodicidas con productos químicos, más no a su eliminación.^[11]

2.2 Resistencia de Garrapatas a Ixodicidas

La resistencia es un proceso evolutivo que aparece como resultado de una selección genética natural. La rapidez de desarrollo de la resistencia dentro de una población depende principalmente de la intensidad de la selección, de la frecuencia inicial de genes que confieren la resistencia y del grado de dominio del gen. Es importante mencionar que una vez que la resistencia se encuentra presente en una zona, los productores se enfrentan con la problemática de la ineffectividad de los acaricidas que se utilizan como método de control, es entonces cuando el productor decide llevar a cabo algunas acciones para continuar utilizándolos, como son: incrementar la concentración recomendada y el número de tratamientos; cambiar a otro producto con un ingrediente activo diferente. Estas acciones dan como resultado un gasto adicional en el control de las garrapatas. Los acaricidas empleados de manera continua y persistente provocan una fuerte presión de selección natural eliminando a los individuos



susceptibles, ocasionando un fenómeno de resistencia al producto utilizado, ya que éste se convierte en el agente de selección más importante. ^[19]

2.3 Amitraz^[1, 12, 14]

El principal compuesto insecticida del grupo de las amidinas que se usa aún hoy en día es el amitraz (40), el cual pasa por una conversión metabólica y se convierte en un metabolito activo llamado U-40481 o BTS-27271 (41) (figura 19). El amitraz (40) es un compuesto químico perteneciente a las formamidinas y ha sido usado desde 1960.

Algunos autores hablan de su acción contra insectos y garrapatas por su habilidad de imitar la acción del neurotransmisor *Octopamina* (42) en los artrópodos, la cual regula el comportamiento de excitación dentro del Sistema Nervioso Central y también tiene acciones sobre los tejidos periféricos. La *octopamina* (42) se liga a un receptor que eleva los niveles del segundo mensajero, el monofosfato de adenosina cíclico. Este mensajero químico inicia procesos que originan excitación de las neuronas, causando una sobre estimulación sináptica. ^[12, 14]

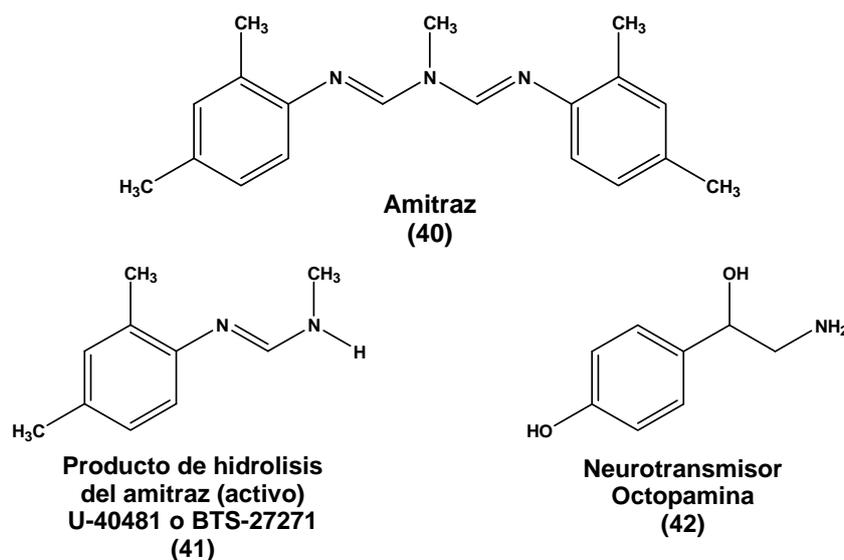


Figura 19. Estructura química del amitraz, su producto de hidrólisis y su analogía con el neurotransmisor octopamina

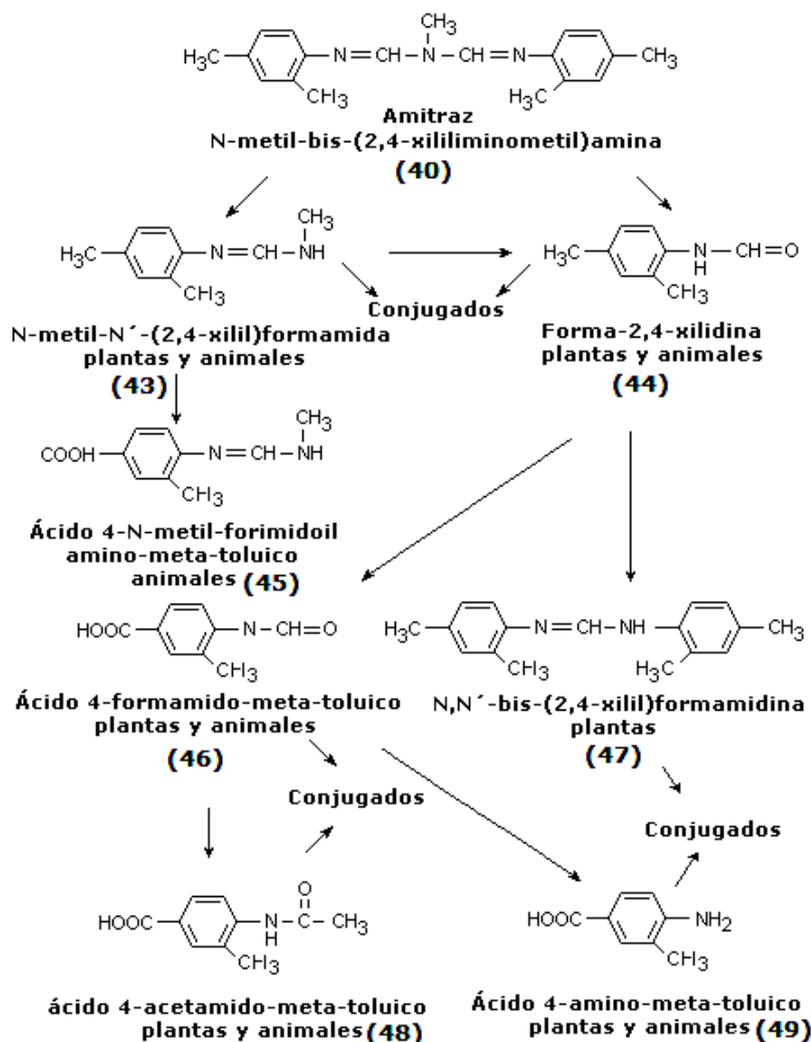


Mientras que otros autores se refieren a la acción que se opone a la monoaminooxidasa (MAO) posterior a la penetración en el cuerpo de la garrapata ya como la *N*-2,4-dimetilfenil-*N*-metilformamida (41) la cual es tóxica para las larvas de *Boophilus microplus*.^[1]

Este compuesto, el amitraz (40), se utiliza con éxito para el tratamiento de cepas resistentes de sarna ovina, también demostró ser útil en el control de cepas de garrapatas del género *Boophilus microplus*. A esa acción eficaz contra cepas resistentes también se suma un prolongado poder residual. De este modo surgió una nueva alternativa en el control sobre garrapatas. También esta demostrada su alta estabilidad en baños de inmersión, debido al hidróxido de calcio, que por lo general se le adiciona al 0.5%. Este compuesto permite establecer un pH elevado, que estabiliza químicamente al compuesto activo, inhibiendo también la proliferación bacteriana y evitando así su degradación. Por su baja toxicidad para animales posibilita el baño de los animales más jóvenes, por lo tanto, su uso constituye un tratamiento general de la población de bovinos.

El amitraz (40) solo es ligeramente soluble en agua, pero es soluble en disolventes orgánicos. Su eficacia radica en la capacidad de inhibir la oviposición en las hembras ingurgitadas de *Boophilus microplus*, interfiriendo en su ciclo de vida libre. Es uno de los principios activos más utilizados actualmente, razón por la cual han surgido poblaciones resistentes de este ectoparásito, tanto en México como en todo el Mundo. En México, la presencia de resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* hacia los ixodicidas organofosforados y organoclorados, ha provocado que las autoridades de salud animal autoricen el uso de piretroides sintéticos.





Esquema 3. Posibles rutas metabólicas del amitraz una vez dentro de la garrapata *Boophilus microplus*, mamífero o planta

Sin embargo, estos últimos no se utilizaron de manera intensiva debido a su inestabilidad en baños de inmersión por sí mismos. Siete años después de usar estos compuestos se detectaron los primeros casos de resistencia a los piretroides sintéticos, identificándose cepas doblemente resistentes a compuestos piretroides y organofosforados, con una distribución geográfica en regiones ganaderas en la zona del Golfo de México, noreste y sur de Tamaulipas, este de San Luis Potosí, sureste de Tabasco, noreste de Chiapas, norte y sur del estado de Veracruz. Esta emergencia hizo que las autoridades de Salud Animal recomendaran el uso del amitraz (40) para el control de estas cepas resistentes. [20]



En Enero del año 2001 se realizó un estudio en el municipio de Emiliano Zapata del estado de Tabasco sobre ganado bovino de raza predominante Cebú puro y cruza con razas europeas. La muestra de campo fue llamada: "San Alfonso". Esta cepa, doblemente resistente a ixodícidas piretroides y organofosforados, después de diversas pruebas sobre larvas, hembras ingurgitadas y huevos, muestra que en este sitio se ha desarrollado una resistencia al amitraz (40), es decir, se ha eliminado a la mayoría de las garrapatas genéticamente susceptibles y la mayoría ha heredado la resistencia hacia este ixodícida. Por esta razón, es importante el desarrollo de nuevas formas de control para apoyar el control químico sobre este parásito tan dañino y persistente del ganado bovino. Sin embargo, la síntesis de nuevos compuestos no garantiza un cambio real e inmediato de la situación. Es por estos que se debe complementar con otras estrategias ya planteadas y así depender menos del uso de este tipo de productos y crear conciencia de la verdadera magnitud problema, pues de lo contrario se estará cometiendo un error igual al que se ha cometido desde el inicio del combate químico hace ya casi 100 años.

2.4 Guanidinas

La guanidina (50) es un compuesto cristalino de alta basicidad y esta se forma a partir de la oxidación de la guanina, se puede encontrar en la orina de manera normal. Está se usa en la manufactura de plásticos y explosivos y se ha considerado su uso como un combustible alternativo a la gasolina ya que una mol de guanidina combinada con dos moles de agua libera tres moles de amoníaco el cual puede ser usado directamente en motores de combustión interna pues es descompuesto en nitrógeno e hidrógeno para ser almacenado en celdas de combustible, y poder usarse posteriormente.



Debido a la presencia del grupo imina dentro de su estructura, la guanidina puede formar sales, de las que sobresale el tiocianato de guanidinio (51). Ambos son compuestos conocidos por su capacidad de desnaturar proteínas. Sin embargo, el tiocianato de guanidinio (51) puede ser usado para la desactivación de virus, tal como el virus de la influenza que causó la gripe española de 1918. Se ha empleado como “desenrollante” de partículas de células y virus en extracciones de ARN y ADN, ya que éste previene la actividad de las enzimas ARNasas y ADNasas, evitando la desnaturalización.^[24,25]

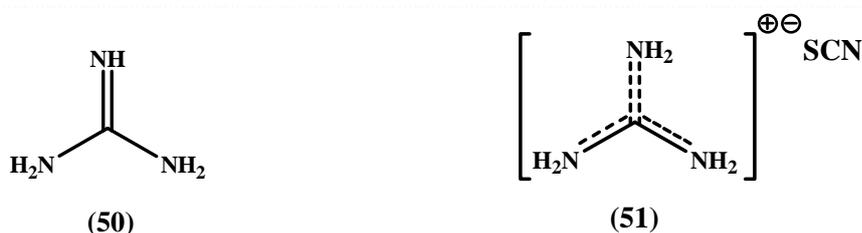


Figura 20. Estructuras de la guanidina (izquierda) y tiocianato de guanidinio(derecha)

Los compuestos derivados de guanidinas sustituidas son bien conocidos por ser responsables de una sobresaliente actividad biológica y farmacológica. La habilidad del grupo guanidino de aceptar y donar átomos de hidrógeno juega un papel importante en sus propiedades. De acuerdo a estudios recientes, se sabe que algunos alcaloides extraídos de esponjas marinas que poseen en su estructura este grupo funcional, presentan actividad antiviral contra el virus del *herpes simple* (tipo I), antifúngica contra *Candida albicans* e incluso actividad anti-VIH. Otros miembros de esta familia también han mostrado actividad citotóxica sobre diversas células cancerosas humanas, entre las que se encuentran el carcinoma de pulmón A-549, el carcinoma de colón HT-29 y el melanoma MEL-28. Además, estos alcaloides inhiben Na^+ , K^+ y Ca^{2+} -ATPasas por interacciones con ATP en el grupo imino. También se ha reportado ser un potente antagonista in Vitro como bloqueador del canal de Ca^{2+} . Ejemplos de guanidinas sintéticas no-péptidicas, activas farmacológicamente,



incluyen bloqueo neuronal de canales de Na^+ y Ca^{2+} , inhibición de liberadores de glutamato, agentes anti-istémicos, agentes antiseizure, agentes bloqueadores neuro-adrenergicos, agentes inhibidores de NO-sintasa, agentes inhibidores de influenza neuraminidasa, agentes cardiotónicos, antagonista del receptor de H_3 histamina, agonista/antagonista del receptor H_2 , apertura del canal potasio/ATP, agentes antitumorales, y drogas anti-histaminicas, anti-inflamatorias, anti-diabéticas, anti-bacteriales y anti-hipertensivas entre otras aplicaciones más.^[26,27]

2.4.1 Métodos de síntesis de guanidinas

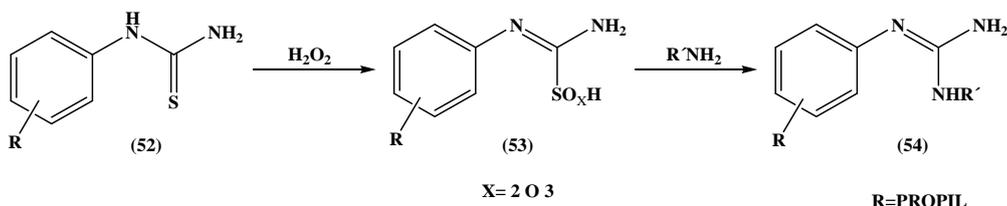
Existen varios métodos de síntesis para obtener derivados de la guanidina, algunas de las cuales son menos contaminantes pues no necesitan condiciones de reacción severas, equipo especial o un excesivo uso de reactivos y disolventes que solo producen residuos tóxicos y contaminantes al ambiente. El uso de catalizadores inorgánicos, resinas de intercambio y sales de metales de transición han ayudado a la obtención de estos compuestos, ya que las condiciones de reacción se hacen más suaves, en general se reducen el número de pasos para obtener un producto específico. A nivel industrial la producción de guanidinas involucraba el uso de amoníaco o derivados del amoníaco con cianamidas, carbodiimidas, cloroformamidinas. Generalmente, estos reactivos son corrosivos y tóxicos, formando mezclas sensibles.^[32] Algunos ejemplos de la síntesis de guanidinas se resumen a continuación.

La síntesis a partir de tioureas y aminas es la mostrada en el esquema 4.

La reacción inicial consiste en la oxidación del azufre en el compuesto (52) mediante el uso de peróxido de hidrógeno (o ácido peracético) en metanol para obtener el ácido iminosulfónico (53), el cual se hace reaccionar con un equivalente de una amina diferente



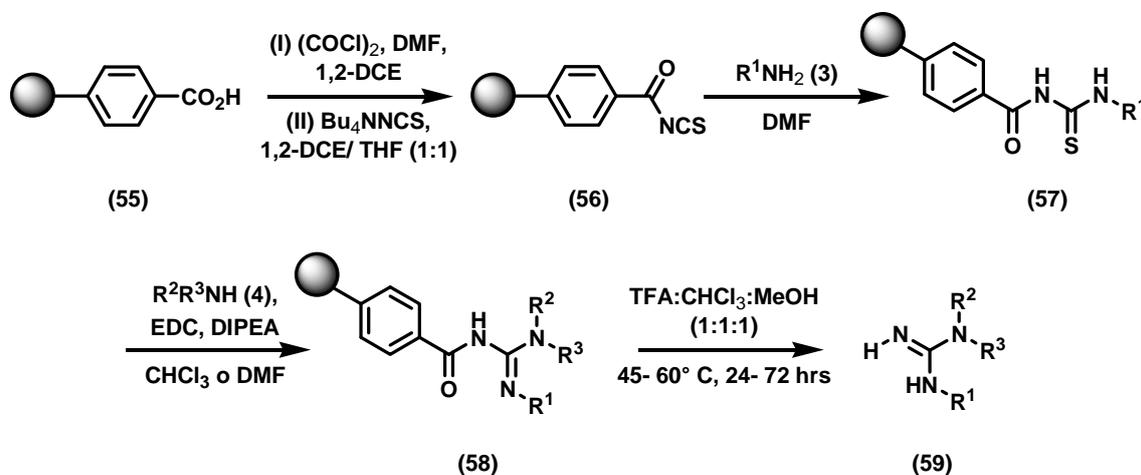
para que a través de un desplazamiento nucleofílico se obtenga como producto principal una guanidina N,N'-disustituida la cual puede ser simétrica o asimétrica (54), dependiendo de los grupos R y R'. En este caso el uso de molibdato de sodio hace más eficiente la oxidación del azufre.



Esquema 4. Síntesis de guanidinas a partir de tioureas y aminas

Sin embargo, esto hace menos costeable la síntesis a nivel industrial por el empleo de sales de metales de transición, las cuales no son económicamente accesibles.^[32]

El empleo de una resina en este tipo de síntesis se muestra en el esquema 5.

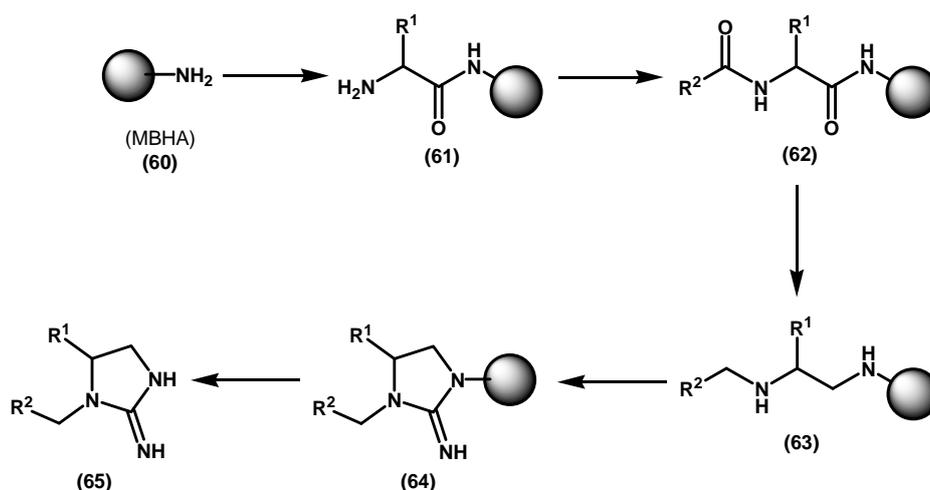


Esquema 5. Síntesis total de guanidinas a partir del carboxipoliestireno en fase sólida.

El primer paso consiste en la reacción entre el cloruro de oxalilo y el carboxipoliestireno (55). A través de una reacción de sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo (S_NAc) con el isotiocianato de tetrabutilamonio se obtiene (56). La posterior adición de una amina primaria (o secundaria alifática o aromática) permite obtener la acil

tiourea (57). El siguiente paso es la desulfuración en presencia de una amina primaria o secundaria en presencia de una base, en este caso se encuentra que el uso del clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) mejor conocido como el reactivo de "Mukaiyama" y la diisopropiletilamina (DIPEA) base de "Hunig", da buenos resultados para la desulfuración y la obtención de la poliacil guanidina (58) bajo condiciones de reacción suaves. Por ultimo se obtiene la guanidina (59) mediante el tratamiento de (58) con ácido trifluoroacético en cloroformo y metanol en una proporción (1:1:1) y con una temperatura ligeramente alta para obtener el producto con rendimientos moderados.^[26]

Una forma más para poder obtener guanidinas hace uso de aminoácidos protegidos en fase sólida empleando la resina 4-metilbencihidrilamina (MBHA), Esquema 6.



Esquema 6. Síntesis de guanidinas a partir de aminoácidos en fase sólida

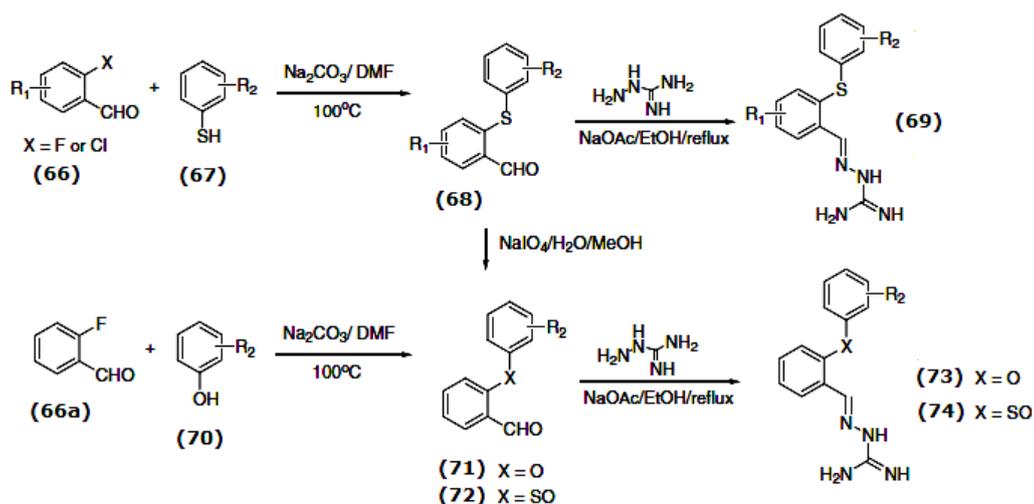
En el primer paso se hace reaccionar la resina (60) con un aminoácido previamente protegido, es cual se desprotege en medio ácido y se obtiene la amida (61). Este a su vez se hace reaccionar bajo condiciones tipo Mitsunobu para obtener la diamida (62) que se hace reaccionar posteriormente con borano (BH₃) para reducir los grupos amida hasta el compuesto (63), una diamina. Esta diamina se hace reaccionar con bromuro de cianógeno para obtener la guanidina



(64) la cual se libera de la resina mediante una hidrólisis en medio ácido a 0 °C para obtener (65).

Este es un método interesante de obtener guanidinas cíclicas a partir de aminoácidos mediante el uso de resinas, obteniéndose los productos con rendimientos buenos.^[27]

Recientemente se ha encontrado que las guanidinas, además de las aplicaciones ya mencionadas, también pueden tener una carácter apoptótico (inducción de muerte celular). Estos compuestos serían realmente importantes si en verdad presentan este tipo de actividad ya que su aplicación directa sería combatir diferentes casos de cáncer.^[30] De acuerdo a esto, se planteó la construcción de moléculas que incluyeran el grupo aminoguanidino, tal y como se muestra en el esquema 7.

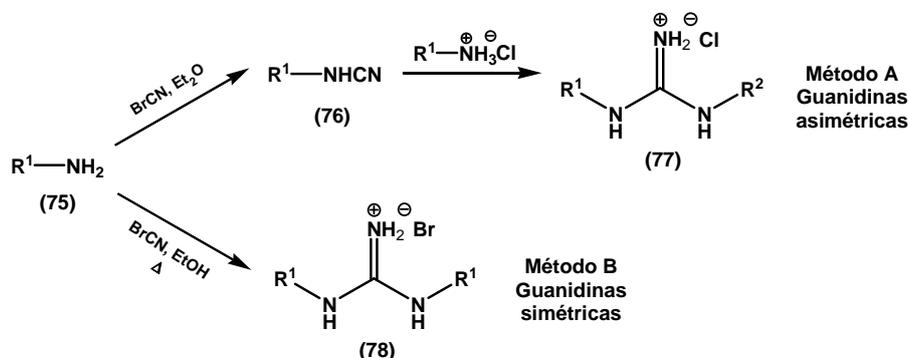


Esquema 7. Ruta sintética de obtención de aminoguanidinas bajo condiciones de reacción tipo Meisen-Heimer

La síntesis de estos compuestos inicia con la reacción de un derivado del benzaldehído sustituido con un grupo halógeno en posición *orto* (66) con el tiofenol (67) bajo condiciones de reacción tipo Meisen-Heimer (S_NA) mediante calentamiento en DMF para obtener el aldehído (68). El compuestos (68) se hace reaccionar con la aminoguanidina en presencia de una base como el acetato de sodio para obtener el producto de condensación (69). De manera similar se

reporta la reacción con diferentes fenoles (70) para llegar la aldehído (71), o bien la oxidación del azufre en (68) utilizando el periodato de sodio en metanol acuoso para obtener el aldehído (72). Ambos se hacen reaccionar bajo las mismas condiciones de reacción que (68) para obtener (73) y (74) respectivamente, con buenos rendimientos.^[30]

Finalmente, se describirán un par de técnicas para la síntesis de guanidinas simétricas y asimétricas (Esquema 8). Como se puede ver, la manera de obtener guanidinas asimétricas consiste en la reacción de una amina aromática (ó alifática) (75) con bromuro de cianógeno en éter a 0 °C para obtener la correspondiente cianamida (76), la cual se hace reaccionar a su vez con el clorhidrato de otra amina aromática o alifática en tolueno, bajo calentamiento a reflujo por un periodo de tres horas, para obtener el clorhidrato de guanidinio (77) el cual se neutraliza con una base para obtener la guanidina libre como producto final (método A).



Esquema 8. Ruta sintética de guanidinas simétricas y asimétricas

Por otro lado, se hace reaccionar una amina aromática (ó alifática) (75) con bromuro de cianógeno, primero a 0 °C, dejando que llegue a 25°C y posteriormente se lleva la mezcla de reacción a calentamiento a reflujo en presencia de etanol como disolvente para obtener el bromhidrato de guanidinio (78), el cual se neutraliza con una base para obtener la guanidina como base libre (método B).^[36,37]

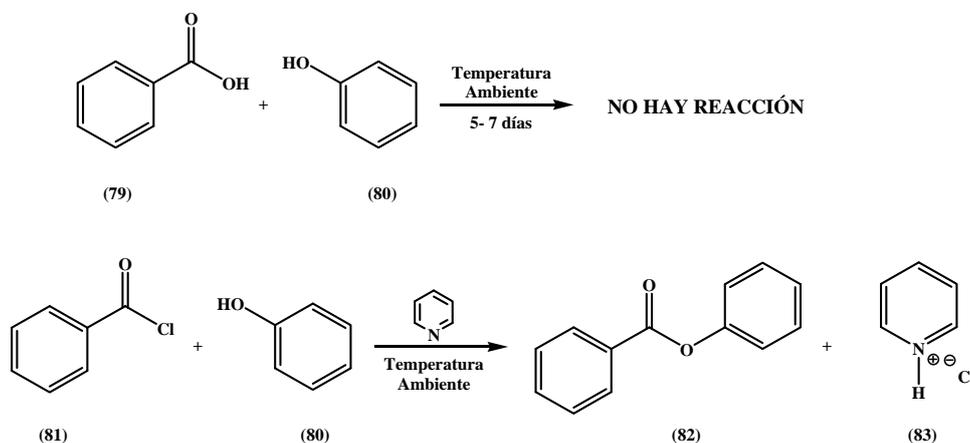


Como se ha podido mostrar de manera muy general, existen diferentes rutas sintéticas para obtener guanidinas de diferentes tipos, bajo condiciones suaves o poco drásticas y en general se reportan rendimientos que van de moderados a buenos.

2.5 Reacción de *Schotten- Baumann*

Como ya se había discutido antes, los ácidos orgánicos son poco reactivos debido a la estabilidad que le proporciona la resonancia entre los átomos de oxígeno. Por ello, dentro de los derivados de ácido los cloruros de ácido son los más reactivos.

Sin embargo, aún cuando estos derivados son más reactivos, la influencia del sustituyente juega un papel importante en la reactividad de estos derivados. Por ello el uso de una base lo suficientemente fuerte y con un pobre carácter nucleofílico tal como la piridina, las convierte en un buen auxiliar durante el transcurso de la reacción. Estas condiciones de reacción son conocidas como la reacción de *Schotten- Baumann*.

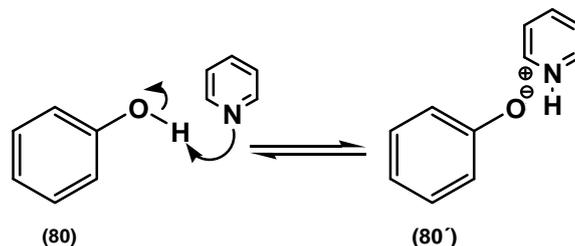


Esquema 9. Comparación de reactividad entre un ácido orgánico y un derivado de acilo

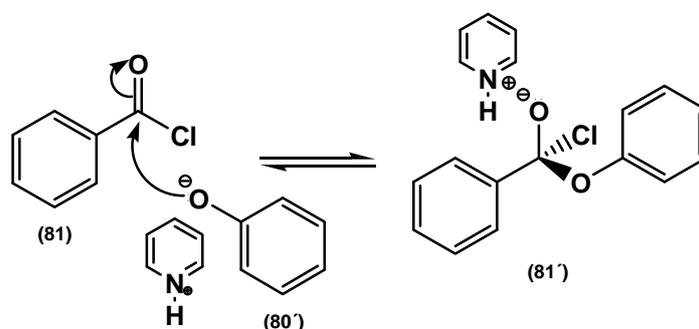
La reacción de *Schotten- Baumann* esencialmente consiste en tres pasos que son ejemplificados mediante la síntesis del éster aromático (82) como se muestra a continuación:



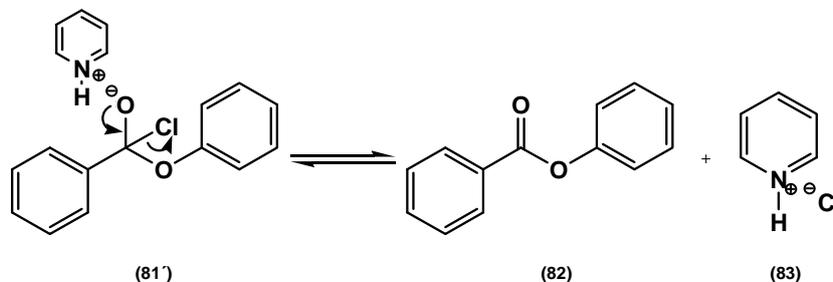
- a) Reacción ácido-base entre la piridina y el fenol (80) para formar el fenóxido de piridinio (80')



- b) Adición del fenóxido de piridinio (80') al carbono del carbonilo del grupo acilo y formación de un complejo tetraédrico (81') entre ambas especies



- c) Eliminación del nucleofugo (cloruro) y formación de la sal de piridinio correspondiente



El empleo de piridina en esta reacción resulta conveniente ya que además de catalizar la reacción de formación del éster (82), ésta forma la sal de piridinio (83), evitando que el medio de reacción se acidifique y el éster obtenido se hidrolice y la reacción se revierta hacia los productos iniciales.



Capítulo 3. Objetivos

3.1 Objetivo General

El presente trabajo es parte de un proyecto multidisciplinario el cual se desarrolla en conjunto con la *Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia* y la *Facultad de Química*, ambas dependencias de la *Universidad Nacional Autónoma de México*. El objetivo principal es desarrollar la síntesis de compuestos, denominados guanidinas, a partir de anilinas monosustituidas y disustituidas para evaluar su posible actividad como agentes ixodicidas sobre cepas de garrapatas *Boophilus microplus* que ya han desarrollado resistencia a otros productos ixodicidas.

3.2 Objetivo Particular

El objetivo particular es el de sintetizar guanidinas a partir de anilinas monosustituidas y disustituidas con grupos electrodonadores o grupos electroattractores. Establecer una posible correlación estructura-reactividad para determinar la influencia de los diferentes sustituyentes dentro del anillo aromático, así como la posición dentro de estos y determinar si podrían llegar a influir para presentar posiblemente actividad ixodicida.



Capítulo 4. Hipótesis

Como se describió anteriormente, el amitraz (40) es un compuesto de la familia de las formanilidas, y dada la estructura química de este compuesto y sus propiedades ixodicidas, se pretende sintetizar compuestos que puedan imitar su acción o la del clordimeform (29), lo cual ofrece un menor riesgo dada la presunta carcinogenicidad en mamíferos, y que pueda actuar sobre ectoparásitos tal como lo hace la guanidina mediante una reacción de *Schotten- Baumann*, ya que ambos compuestos poseen un centro electrodeficiente en el grupo funcional imina.

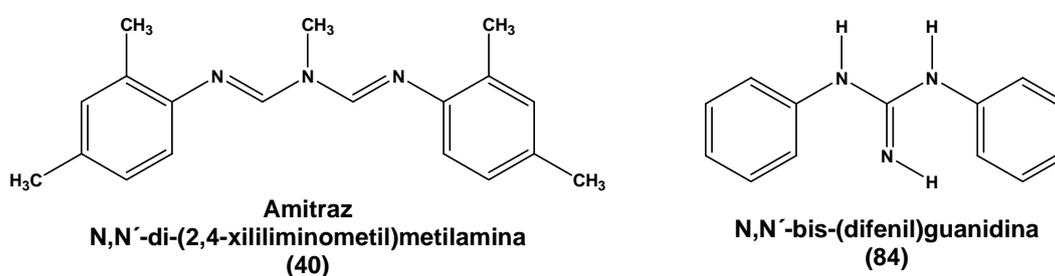


Figura 21. Comparación entre la estructura del amitraz (40) y la N,N'-bis-(difenil)guanidina (84)

Adicionalmente, se busca que estos compuestos tengan una rapidez de hidrólisis menor que la del amitraz (40) y así se podría prolongar la persistencia (poder residual) de este compuesto sobre los animales y reducir así la posibilidad de infestación por parte de las garrapatas.

Se espera observar este efecto, debido a que el grupo imina en el amitraz (40) es más electrofílico que en la N,N'-bis-fenilguanidina (84), pues el grupo funcional guanidino posee estructuras resonantes conjugadas entre los tres átomos de nitrógeno en la molécula, lo cual no sucede en (40) lo que hace que este centro sea más susceptible al ataque de nucleófilos, como el agua y se hidrolice con mayor facilidad.

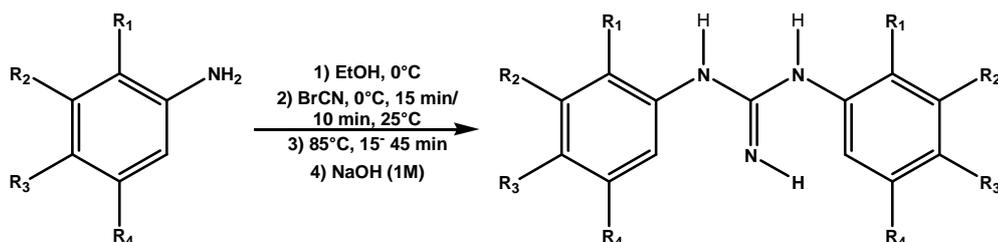
Capítulo 5. Resultados y discusión

5.1 Análisis estructura-reactividad

Originalmente, se intentaron obtener las series de compuestos que se presentan en este trabajo mediante el método A del Esquema 8. La prueba consistió en la mezcla de 1 equivalente de anilina (85) con 1 equivalente de bromuro de cianógeno a 0 °C usando éter etílico como medio de reacción durante un periodo de 12 horas para la obtención de la cianoamina (76). El tiempo de reacción fue de 24 horas y no se observó conversión por medio de un análisis por cromatografía en capa fina. Se repite esta reacción cambiando la fuente de calentamiento (se usa un baño de silicón) y al no obtener resultado alguno, se opta por adicionar piridina en cantidades catalíticas (0.01 eq) como base y ver el efecto de ésta en la reacción. El resultado al termino de la reacción, es la formación de un líquido color rojizo-naranja que al ser purificado por cromatografía en columna usando silica gel como soporte, se separan fracciones de color amarillo claro que al evaporarse el disolvente mediante presión reducida en un rotavapor, se descompone hasta obtener un líquido viscoso oscuro. Al no obtener resultados favorables en esta secuencia de reacciones, se opto por buscar nuevas técnicas en la literatura para poder obtener las guanidinas mediante una ruta sintética diferente. Se llevó a cabo una prueba empleando 2 equivalentes de anilina (85) por 1.1 equivalentes de bromuro de cianógeno en presencia de etanol, primero a 0 °C, se dejo que la mezcla alcanzara los 25 °C y posteriormente se calienta a reflujo por 15-30 minutos para obtener las guanidinas en rendimientos de moderados a buenos y uno muy bajo (Esquema 10).

Los compuestos obtenidos son caracterizados por técnicas espectroscópicas y parten de diferentes anilinas sustituidas. Estos grupos actúan directamente en la reactividad de las anilinas afectando el rendimiento del producto.





- | | |
|---|---|
| 85. R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ = H | 84. R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ = H (43.9%) |
| 85a. R ₁ = Cl, R ₂ =R ₃ =R ₄ = H | 84a. R ₁ = Cl, R ₂ =R ₃ =R ₄ = H (54.3%) |
| 85b. R ₁ = H, R ₂ = Cl, R ₃ =R ₄ = H | 84b. R ₁ = H, R ₂ = Cl, R ₃ =R ₄ = H (84.3%) |
| 85c. R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = Cl, R ₄ = H | 84c. R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = Cl, R ₄ = H (33.6%) |
| 85d. R ₁ = CH ₃ , R ₂ =R ₃ =R ₄ = H | 84d. R ₁ = CH ₃ , R ₂ =R ₃ =R ₄ = H (79.2%) |
| 85e. R ₁ = H, R ₂ = OCH ₃ , R ₃ =R ₄ = H | 84e. R ₁ = H, R ₂ = OCH ₃ , R ₃ =R ₄ = H (68.4%) |
| 85f. R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = OCH ₃ , R ₄ = H | 84f. R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = OCH ₃ , R ₄ = H (83.4%) |
| 85g. R ₁ = H, R ₂ =R ₃ = CH ₃ , R ₄ = H | 84g. R ₁ = H, R ₂ =R ₃ = CH ₃ , R ₄ = H (86.9%) |
| 85h. R ₁ =R ₂ = CH ₃ , R ₃ =R ₄ = H | 84h. R ₁ =R ₂ = CH ₃ , R ₃ =R ₄ = H (75.3%) |
| 85i. R ₁ = Cl, R ₂ = H, R ₃ = Cl, R ₄ = H | 84i. R ₁ = Cl, R ₂ = H, R ₃ = Cl, R ₄ = H (5.1%) |
| 85j. R ₁ = H, R ₂ = Cl, R ₃ = H, R ₄ = Cl | 84j. R ₁ = H, R ₂ = Cl, R ₃ = H, R ₄ = Cl (33.5%) |
| 85k. R ₁ = CH ₃ , R ₂ = H, R ₃ = Cl, R ₄ = H | 84k. R ₁ = CH ₃ , R ₂ = H, R ₃ = Cl, R ₄ = H (46.2%) |
| 85l. R ₁ = CH ₃ , R ₂ = H, R ₃ = Br, R ₄ = H | 84l. R ₁ = CH ₃ , R ₂ = H, R ₃ = Br, R ₄ = H (89.3%) |
| 85m. R ₁ = NO ₂ , R ₂ =R ₃ =R ₄ = H | 84m. R ₁ = NO ₂ , R ₂ =R ₃ =R ₄ = H (0%) |
| 85n. R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = NO ₂ , R ₄ = H | 84n. R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = NO ₂ , R ₄ = H (0%) |

Esquema 10. Productos obtenidos y rendimientos (%)

La influencia de los grupos y su posición dentro del anillo aromático juegan un papel importante en la constante de basicidad (pK_b) tal y como se muestra en la siguiente serie de tablas con lo cual se puede entender con mayor claridad el comportamiento durante la reacción.

Reacción efectuada			
Compuesto	Anilina	Valor pK_b	Rendimiento de 84 (%)
85	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	9.37	43.9
85a	R ₁ =Cl, R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	11.35	54.3
85b	R ₁ =H, R ₂ =Cl, R ₃ =R ₄ =H	10.54	84.3
85c	R ₁ =H, R ₂ =H, R ₃ =Cl, R ₄ =H	9.85	33.6

Tabla 1. Valores de las constantes de basicidad (pK_b) de anilinas mono cloradas

En la tabla 1 se muestran los valores de la constante de basicidad y los rendimientos de las guanidinas obtenidas a partir de esta serie de anilinas cloradas (85a), (85b) y (85c) y se puede ver la influencia de



la posición y del sustituyente sobre la constante de basicidad y el rendimiento final, pues cuando el cloro se encuentra en la posición *orto*- el rendimiento es mayor que en (85) mientras que en la posición *para*- este es menor lo cual no concuerda con los valores de basicidad ya que se espera un rendimiento mayor en (85c) que en (85a), ya que a menor valor de la constante mayor basicidad. El caso del rendimiento de producto obtenido con (85b) es peculiar y posiblemente se deba que el cloro no compromete la densidad electrónica del sistema como en los otros casos y sólo se puede ver un efecto inductivo para posición *meta*- que no compromete a los electrones del nitrógeno de la anilina.

Reacción efectuada			
Compuesto	Anilina	Valor pK _b	Rendimiento de 84 (%)
85	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	9.37	43.9
85d	R ₁ =CH ₃ , R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	9.56	79.2
-----	R ₁ =H, R ₂ =CH ₃ , R ₃ =R ₄ =H	9.27	-----
-----	R ₁ =R ₂ =H, R ₃ =CH ₃ , R ₄ =H	8.92	-----

Tabla 2. Valores de las constantes de basicidad (pK_b) de anilinas mono metiladas (toluidinas)

De manera general, se puede observar que la reactividad de esta serie de anilinas dependen más de la posición que de la constante de basicidad, aun cuando están relacionadas, yendo en el siguiente orden creciente: *meta*>*orto*>*para*. Por otra parte la solubilidad de estas materias primas y la de los productos tanto en agua como en etanol posiblemente sean las que juegan un papel importante y expliquen porque el rendimiento es menor en los casos mencionados, es decir, al ser más solubles (84a) y (84c) disminuye el rendimiento después de su aislamiento y purificación.



En la tabla 2, se muestran los valores de los rendimientos de los productos obtenidos a partir de (85) y (85d). A pesar de que (85d) tiene una constante mayor que (85), el rendimiento de producto (84d) es mayor, debido a que posee un grupo metilo en la posición *orto*- lo que estabiliza mejor la densidad electrónica dentro del anillo por resonancia y ayuda a que el par de electrones del nitrógeno sean más reactivos que los de (85) y la solubilidad del producto (84d) juega un papel importante como en los casos anteriores ya que el grupo metilo es no polar, ayuda a que el producto (84d) sea menos soluble por lo que se obtiene una mayor cantidad de guanidina y se pierde menos en las aguas madres durante la recristalización. Aunque no se disponía con la serie completa de los derivados de la anilina, se puede esperar que la reactividad de la serie fuese la siguiente: *para*>*meta*>*orto*, pues al deslocalizarse el par de electrones del nitrógeno dentro del sistema, estos ocupan estas posiciones y mientras mayor sea la distancia entre el sustituyente y los electrones del nitrógeno mayor será la reactividad de esta.

Reacción efectuada			
Compuesto	Anilina	Valor pK _b	Rendimiento de 84 (%)
85	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	9.37	43.9
-----	R ₁ =OCH ₃ , R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	9.48	-----
85e	R ₁ =H, R ₂ =OCH ₃ , R ₃ =R ₄ =H	9.77	68.4
85f	R ₁ =R ₂ =H, R ₃ =OCH ₃ , R ₄ =H	8.66	83.4

Tabla 3. Valores de las constantes de basicidad (pK_b) de anilinas mono metoxiladas (ansidinas)

En la tabla 3 se muestran los valores de las constantes de las materias primas (85e) y (85f). En ambos casos se puede ver que el valor de la constante de basicidad si está directamente relacionada



con el rendimiento de producto puro pues (85f) tiene una constante menor que (85e) en donde no existe un efecto resonante que contribuya a la nucleofilicidad de la anilina como es en el caso de (85f) y solo tiene un efecto inductivo en la posición *meta*-. El efecto resonante del oxígeno del grupo metoxilo aumenta la reactividad del nitrógeno en (85f) por lo que será más sencillo obtener el producto en esta serie. Aunque no se disponía de la *orto*-anisidina, se puede esperar que el mayor rendimiento sea para las anisidinas sustituidas en las posiciones *orto*- y *para*-.

Reacción efectuada			
Compuesto	Anilina	Valor pK _b	Rendimiento de 84 (%)
85	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	9.37	43.9
85g	R ₁ =H, R ₂ =R ₃ =CH ₃ , R ₄ =H	9.30	75.3
85h	R ₁ =R ₂ =CH ₃ , R ₃ =R ₄ =H	8.83	86.9

Tabla 4. Valores de las constantes de basicidad (pK_b) de anilinas dimetiladas

En la tabla 4 se muestran los valores de las constantes de basicidad y rendimientos de las guanidinas obtenidas a partir de las anilinas (85g) y (85h). Nuevamente se observa que la anilina (85h) con una constante menor que (85g) reporta un rendimiento mayor debido a que posee grupos activantes débiles en posiciones *meta*- y *para*-.

Aun cuando ambas anilinas tienen sustituida la posición *meta*- con grupos activantes, es claro que esto no interfiere en la reactividad del nitrógeno de la anilina, pues como se mencionó en los casos anteriores, el efecto inductivo de esta posición no juega un papel determinante en la reactividad de la materia prima.

En general, se observa una reactividad muy relacionada con la constante de basicidad, en donde (85h) sustituida con un grupo



activante débil en las posiciones *orto*- y *meta*- es más reactiva que (85g) que tienen los mismos grupos pero sustituidos en las posiciones *meta*- y *para*-.

En la tabla 5 se muestran los valores de las constantes de basicidad y el rendimiento de los productos obtenidos a partir de las anilinas (85i) y (85j).

Reacción efectuada			
Compuesto	Anilina	Valor pK _b	Rendimiento de 84 (%)
85	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	9.37	43.9
85i	R ₁ =Cl, R ₂ =H, R ₃ =Cl, R ₄ =H	11.95	5.1
85j	R ₁ =H, R ₂ =Cl, R ₃ =H, R ₄ =Cl	11.63	33.5

Tabla 5. Valores de las constantes de basicidad (pK_b) de anilinas di cloradas

El objetivo de trabajar con anilinas disustituidas con grupos desactivantes débiles en posiciones *orto*- y *para*- que como ya se menciono antes son las que favorecen la reactividad del nitrógeno de la anilina por el efecto resonante que presentan es reafirmar dicho comportamiento. Esto se ve claramente, ya que a pesar de que ambas anilinas tienen una diferencia muy pequeña en el valor de la constante de basicidad, es muy grande la diferencia entre el rendimiento obtenido entre ambas. Esto indica que la anilina (85j) es más reactiva pues ambos grupos están sustituidos en las posiciones *meta*- del anillo que sólo presentan un efecto inductivo y no de resonancia como es el caso de (85i) por lo que los electrones del nitrógeno de la anilina están comprometidos con el sistema, lo cual se ve claramente reflejado en el rendimiento con el que se obtiene la guanidina, así como la influencia no sólo de la naturaleza de los grupos sustituyentes del anillo sino también de la posición que



ocupan estos en el anillo aromático así como la solubilidad del producto obtenido en ambos casos.

Reacción efectuada			
Compuesto	Anilina	Valor pK_b	Rendimiento de 84 (%)
85	$R_1=R_2=R_3=R_4=H$	9.37	43.9
85k	$R_1=CH_3, R_2=H, R_3=Cl, R_4=H$	10.62	46.2
85l	$R_1=CH_3, R_2=H, R_3=Br, R_4=H$	10.58	89.3

Tabla 6. Valores de las constantes de basicidad (pK_b) de anilinas di sustituidas con grupos metilo y halógenos

En la tabla 6 se muestran los valores de las constantes de basicidad para las anilinas (85k) y (85l). Nuevamente la diferencia entre los valores de las constantes de ambas anilinas es muy reducido y se espera que la anilina (85l), que tiene una constante ligeramente menor que (85k), sea de igual manera menor el rendimiento de la guanidina pero en este caso el bromo en la posición *para*- favorece la reactividad de (85l) llevando casi al doble el rendimiento con el que se obtiene la guanidina (84l) comparado con la guanidina obtenida a partir de (85k). Este ejemplo confirma que la solubilidad de los compuestos obtenidos es mayor cuando hay átomos de cloro como sustituyentes en las materias primas tal como se puede ver en los ensayos realizados con la serie que se muestra en la tabla 1, pues el producto es menos soluble en la mezcla de disolventes (agua- etanol) durante la recristalización por la baja solubilidad del bromo en disolventes polares, por lo que se recupera la mayor cantidad de producto a diferencia de la guanidina obtenida a partir de (85k) que al tener un cloro es más soluble el producto.



Se realizaron pruebas con anilinas fuertemente desactivadas con grupos nitro. Desafortunadamente la síntesis de guanidinas mediante el método B (Esquema 8), no procede debido a que este grupo es un electroatractor fuerte por lo que el par de electrones de la anilina se encuentran fuertemente deslocalizados por resonancia dentro del sistema aromático y por lo tanto la basicidad y la nucleofilicidad disminuye. En la figura 21, se pueden ver las estructuras resonantes entre una anilina con un grupo donador fuerte y un desactivante fuerte en la posición *para*-.

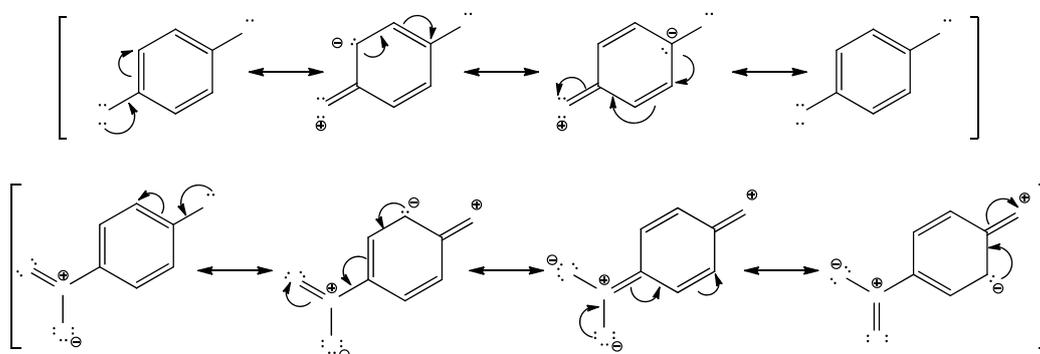


Figura 21. Estructuras resonantes de la anilina sustituida con grupos electrodonadores (superior) y electroattractores (inferior)

En cuanto a la posición *orto*- pasa lo mismo que lo mostrado en la figura 21 pero con un efecto electroatractor más fuerte pues estas posiciones son más cercanas al grupo donador, por lo que se espera que la anilina (85m) esté más desactivada que (85n).

Anilina	Disolvente	Temperatura (°C)	tiempo (h)	Rend (%) de 136
85m	Etanol	85	4	No hay reacción
85m	DMF	140	2	No hay reacción
85n	Etanol	85	2	No hay reacción
85n	Metanol/ agua	H ₂ CO	2	No hay reacción
85n	DMF	140	2	No hay reacción

Tabla 7. Condiciones de reacción para anilinas nitradas con bromuro de cianógeno empleando diferentes disolventes y mezcla de ellos

Se intentó modificar el rendimiento de la reacción usando bases como la piridina y la 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) (86), un

NH₂

NH₂

O

N



O

O

N

O

disolvente aprótico polar como la dimetilformamida (DMF). Sin embargo, no se obtuvieron resultados favorables, a pesar de las drásticas condiciones de reacción que se utilizaron en ambos casos. Los resultados obtenidos eran hasta cierto punto los esperados, pues como se sabe el nitro es un grupo electroattractor fuerte.

Aún así se esperaba que al incorporar una base está ayudase a que la reacción inicial de adición entre la anilina y el bromuro de cianogeno procediera, pues la base ayudaría a que la reversibilidad de la reacción se inclinase hacia los productos mayoritariamente y en menor grado hacia las materias primas. Sin embargo, sólo se recupera la materia prima.

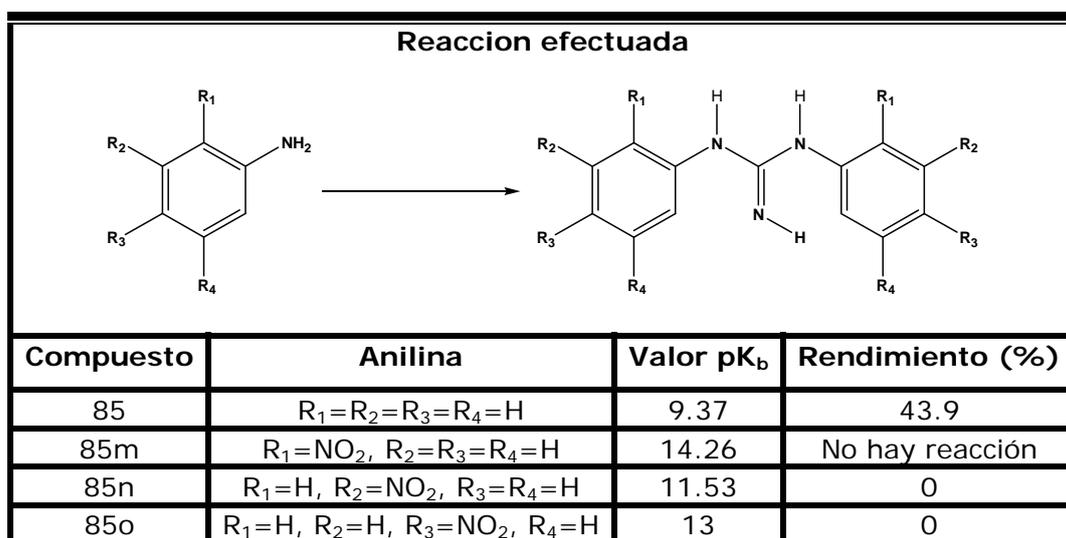
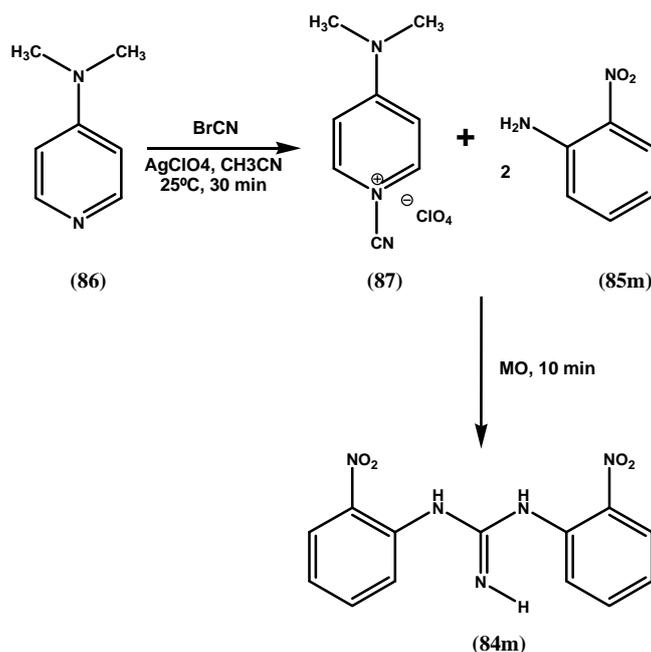


Tabla 8. Valores de las constantes de basicidad (pK_b) de anilinas mono nitradas

Como se puede ver en la tabla 8, a pesar de que las condiciones de reacción cambian, ésta no se lleva a cabo. En la tabla 60, se muestran los valores de las constantes de basicidad para las anilinas fuertemente desactivadas (85m), (85n) y (85o). Si consideramos las constantes de basicidad, éstas nos indican que las anilinas tienen una muy baja basicidad pues los valores numéricos son grandes y la acidez de los hidrógenos del grupo amino es alta debido a la deslocalización del par de electrones del nitrógeno por resonancia hacia los grupos nitro o el otro efecto sería la inducción electrónica en



posteriormente se calentó a reflujo en una campana de extracción por 25 minutos para remover el exceso de ácido nítrico y obtener finalmente una sal cristalina, la cual se secó en una estufa a 140°C por 12 horas al vacío (Esquema 12). Una vez obtenida la sal (92), ésta se hace reaccionar con 1 equivalente de 4-DMAP (86) en acetonitrilo a temperatura ambiente para obtener (87) como un sólido de color amarillo ligeramente higroscópico.



Esquema 13. Síntesis de N,N-Bis-(2-nitrofenil)guanidina mediante microondas en estado sólido

El perclorato de la 1-ciano-4-dimetilaminopiridina (87) se hizo reaccionar con dos equivalentes de 2-nitroanilina (85m) para tratar de obtener la N,N-Bis-(2-nitrofenil)guanidina (84m) cuando la mezcla se calentó con radiación de microondas usando un horno de microondas casero (Esquema 13) por diez ciclos de un minuto cada uno. Después de este ciclo de 10 minutos no se observó cambio en cromatografía de capa fina, mientras que la mezcla se torna de un color café oscuro por el fondo del vaso y casi como el carbón en la superficie acompañado de un aroma picante. Al no contar con más tiempo, no se continuó con la metodología propuesta en este texto

pues de encontrarse un cambio favorable se aplicaría a todas las aminas aromáticas empleadas en tratamiento térmico descrito en la literatura para intentar activar a las anilinas con grupos desactivantes como lo son los grupos nitro.

5.2 Derivados de la Guanidina

Todos los productos obtenidos se caracterizaron mediante espectroscopia de infrarrojo (IR), espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases (EM-CG) y por medio de resonancia magnética nuclear protónica y de carbono (RMN- ^1H , ^{13}C).

5.2.1 Caracterización de la N,N'-Bis-(difenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 1 al 4 pueden verse en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 9 (Espectro 1).

Como se puede observar en la molécula misma, ésta es simétrica y las señales que corresponden a los grupos funcionales se encuentran perfectamente definidos dentro del espectro de IR. En la región de $3000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$, se pueden ver señales importantes y características de las guanidinas. En 3452 cm^{-1} se puede ver la señal del enlace N-H para una amina secundaria que provienen de la anilina. El sistema N-H del grupo imina en 3380 cm^{-1} . En 3056 y 3026 cm^{-1} se pueden ver las bandas de C-H aromático así como el sobretono en 1878 cm^{-1} el cual es característico de los grupos que poseen en su estructura instauraciones. Se puede encontrar una banda en 1639 cm^{-1} que corresponde al grupo funcional imina (C=N) lo cual junto a las señales antes descritas indica la presencia de una guanidina sustituida con un anillo aromático.



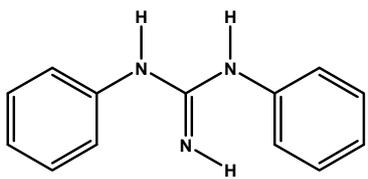
Estructura	Grupo funcional	ν (cm ⁻¹)
 <p>(84)</p>	Ar-NHR	3452
	C=N-H	3380
	C=N	1639
	C-N	1354
	Aromático CH	3056
	C=C	1585
	Sobretono	1878
	Sustitución	----

Tabla 9. Frecuencias más importantes en IR de la N,N'-Bis-(difenil)guanidina

El producto se caracterizó mediante cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas. Los resultados del patrón de fragmentación se presentan en la tabla 10 (Espectro 4).

En esta tabla se puede observar la presencia del ión molecular del compuesto correspondiente a 211 m/z el cual es congruente con el compuesto obtenido. Se puede ver en el patrón de fragmentación que éste pasa por algunos fragmentos antes de llegar al pico base situado en 93 m/z.

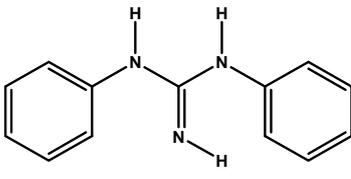
Estructura	Fragmento	m/z
 <p>(84)</p>	Ión molecular	211
	M-17	194
	M-94	118
	Pico base	93
	Aromático 1	77
	Aromático 2	65

Tabla 10. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(difenil)guanidina

Un fragmento es M-17 y se puede deber a la pérdida de amoniaco por parte de la molécula. Esta pérdida de amoniaco por parte de la guanidina se debe a la ionización de dos de los tres átomos de nitrógeno para favorecer la salida de una molécula de amoniaco.



Mediante RMN-¹H se confirma la estructura del compuesto obtenido y los resultados del espectro correspondiente se resumen en la tabla 11 (Espectro 2). En el espectro se puede ver que los protones H_f, H_g, H_h con un desplazamiento químico de 5.04 ppm son equivalentes ya que se observa una sola señal en forma de singulete ancho, la cual desaparece con agua deuterada, lo que se confirma su presencia en la molécula. En la región de los protones aromáticos, se puede ver el multiplete 1 en el intervalo 6.88- 6.90 ppm con una constante de acoplamiento $J_m=5.99$ Hz el cual por la multiplicidad y el orden de integración puede corresponder a los protones aromáticos H_a y H_e.

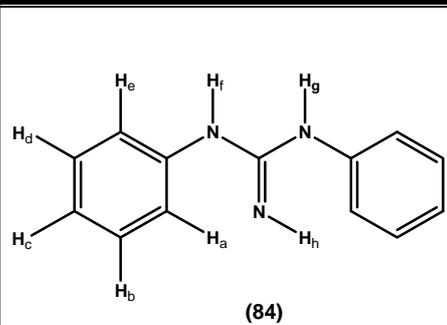
Estructura	H		δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84)</p>	H _a H _e	m ₁ , 1H	6.88- 6.90	5.99
	H _b H _d H _c	m ₂ , 4H	7.20- 7.25	8.99 5.99
	H _f H _g H _h	s, 3H	5.04	-----

Tabla 11. Señales de RMN-¹H de la N,N'-Bis-(difenil)guanidina

En el intervalo de 7.20- 7.25 ppm, se encuentra el multiplete 2 el cual puede corresponder a los protones H_b, H_c, H_d los cuales efectivamente presentan ese tipo de multiplicidad y tienen una constante de acoplamiento $J_m=5.99$ Hz y $J_o=8.99$ Hz, además de que se determina una integración para ese número de protones.

La confirmación de la estructura del compuesto (84) se determina mediante RMN-¹³C y se resume en la tabla 12 (Espectro 3).

El espectro de RMN-¹³C indica la presencia de dos carbonos aromáticos: una señal a 124 ppm que pertenecen a los cinco carbonos del anillo de benceno los cuales son equivalentes entre ellos mismos; mientras que la señal en 132 ppm corresponde al carbono ipso de la anilina.



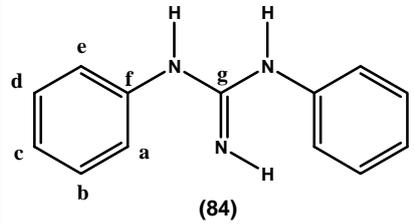
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84)</p>	Aromáticos $C_a=C_b=C_c=C_d=C_e$	124
	Aromático C_f	132
	C_g	151

Tabla 12. Señales de RMN- ^{13}C de la N,N'-Bis-(difenil)guanidina

Hacia 151 ppm, se encuentra una señal muy importante ya que es la que muestra la presencia de un átomo de carbono ipso sp^2 el cual soporta a uno de los nitrógenos, lo cual solo se puede atribuir a la presencia del grupo imina en la guanidina sustituida por los dos sistemas aromáticos monosustituidos.

5.2.2 Caracterización de la N,N'-Bis-(2-clorofenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 5 al 8 se se resumen en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 13 (Espectro 5).

Como se puede observar en la tabla las vibraciones simétricas de las dos aminas secundarias aparecen en 3460 cm^{-1} al igual que la vibración de N-H de la imina esta presente en 3358 cm^{-1} y el grupo imina (C=N) presente en 1634 cm^{-1} que junto a la banda media de torsión del enlace (C-N) en 1358 cm^{-1} , indican la presencia de una guanidina sustituida por un anillo aromático el cual a su vez está sustituido en la posición *orto*- con respecto al grupo amino. Esta banda se ve en 737 cm^{-1} . De igual manera se pueden observar las señales características de los anillos aromáticos (C-H) en 3116 cm^{-1} ,



las instauraciones del sistema (C=C) en 1576 cm^{-1} y por último el sobretono en 1955 cm^{-1} .

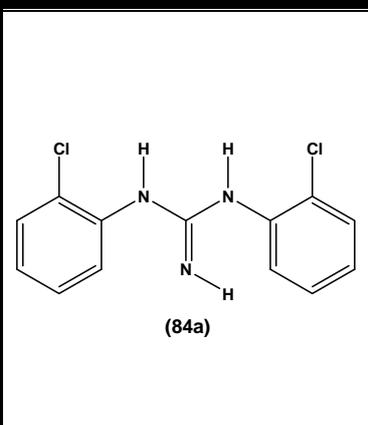
Estructura	Grupo funcional	$\nu(\text{cm}^{-1})$
 <p>(84a)</p>	Ar-NHR	3460
	C=N-H	3358
	C=N	1634
	C-N	1358
	Aromático CH	3116
	C=C	1576
	Sobretono	1955
	Sustitución	737

Tabla 13. Frecuencias más importantes de IR de la N,N'-Bis-(2-clorofenil)guanidina

Se determina mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, un patrón de fragmentación en el cual se observan los fragmentos más abundantes de la molécula y los cuales se resumen a continuación en la tabla 14 (Espectro 8).

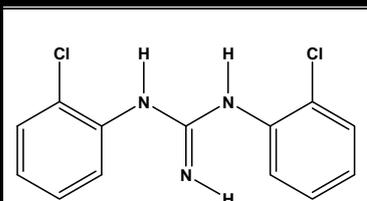
Estructura	Fragmento	m/z
 <p>(84a)</p>	M+2	281
	M+1	280
	Ión molecular	279
	M-35	244
	M-127	152
	Pico base	127

Tabla 14. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(2-clorofenil)guanidina

Como se puede ver la molécula es simétrica y además tiene en su estructura dos átomos de cloro. Esto se refleja claramente sobre la isotopía del mismo átomo por lo que se pueden apreciar señales a M+2 y a M+1 las cuales son típicas de los compuestos que contienen átomos de halógenos. En este caso los átomos de cloro. Se puede



observar la presencia del ión molecular en 279 m/z lo que es congruente con la masa del compuesto sintetizado.

Otra información importante es la proporcionada por medio de la RMN- ^1H y cuya información esta resumida en la tabla 15 (Espectro 6).

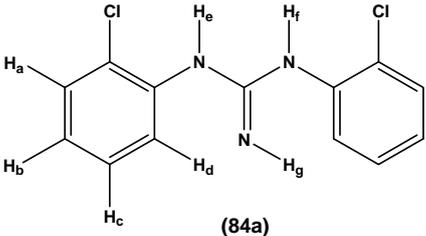
Estructura	H		δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84a)</p>	H _e , H _f , H _g	s, 3H	5.7	-----
	H _b	m ₁ , 1H	6.90- 6.95	8.99 5.99
	H _c	m ₂ , 1H	7.19- 7.24	8.99 5.99
	H _d	m ₃ , 1H	7.38- 7.41	8.99
	H _a	m ₄ , 1H	7.65	-----

Tabla 15. Señales de RMN- ^1H de la N,N'-Bis-(2-clorofenil)guanidina

Se puede ver en 5.7 ppm un singlete que corresponde a los protones equivalentes de los grupos imino (=NH) y amino (-NH) (H_e, H_f, H_g), los cuales desaparecen al hacer un intercambio con agua deuterada.

En la región de los protones aromáticos se pueden ver cuatro señales complejas. El primer multiplete se extiende en el intervalo de 6.90-6.95 ppm con una $J_o=8.99\text{ Hz}$ y una $J_m=5.99$ y tiene una forma similar a un triplete la cual se puede atribuir al protón H_b. El segundo multiplete se encuentra dentro del intervalo entre 7.19-7.24 ppm con una $J_o=8.99\text{ Hz}$ y una $J_m=5.99$ y el cual es posible que sea del protón H_c pues parece ser un triplete. El tercer multiplete se encuentra comprendido entre 7.38- 7.41 ppm con una $J_o=8.99\text{ Hz}$ y de acuerdo a la multiplicidad puede asignarse al protón H_d. Finalmente se tiene una señal en 7.65 ppm la cual puede corresponder al protón H_a, aunque con cierta reserva ya que la



multiplicidad presentada no corresponde a la esperada para este hidrógeno.

Mediante el uso de la RMN- ^{13}C se pueden observar cuatro señales y que se resumen en la tabla 16 (Espectro 7).

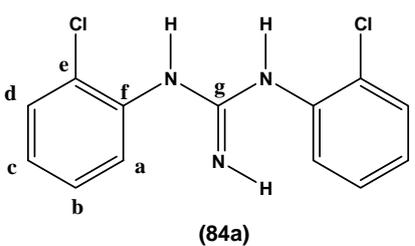
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84a)</p>	Aromáticos $\text{C}_a=\text{C}_b=\text{C}_c=\text{C}_d$	122
	Cloro C_e	127
	Amina C_f	129
	Imina C_g	148

Tabla 16. Señales de RMN- ^{13}C de la N,N'-Bis-(2-clorofenil)guanidina

Las señales de los carbonos equivalentes a,b,c,d presentan un desplazamiento químico de 122 ppm. El carbono que soporta al átomo de nitrógeno de la amina se deslaza hasta 129 ppm debido a la presencia del átomo de cloro en la posición *orto*- del anillo aromático el cual atrae hacia si la densidad electrónica. El átomo de carbono ipso que esta unido al átomo de cloro se deslaza hasta 127 ppm. Por último se tiene el carbono sp^2 del grupo imina que se deslaza hasta 148 ppm lo cual es característico de este grupo.

5.2.3 Caracterización de la N,N'-Bis-(3-clorofenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 9 al 12 se resumen en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 17 (Espectro 9).

Como se puede ver en el espectro de IR del compuesto obtenido las señales esperadas de la amina secundaria tanto de la anilina como de del grupo imina no se observan debido a que el compuesto es



ligeramente higroscópico y en su lugar aparece una señal ancha entre 3000- 3800 cm^{-1} y que corresponde al grupo hidroxilo (O-H) en el agua y que se confirma en 1252 cm^{-1} .

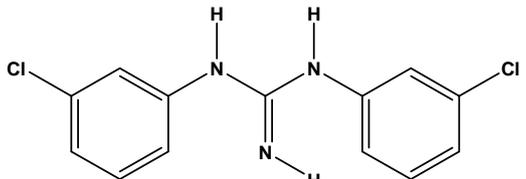
Estructura	Grupo funcional	$\nu(\text{cm}^{-1})$
 <p>(84b)</p>	Ar-NHR	----
	C=N-H	----
	C=N	1673
	C-N	1365
	Aromático CH	3005
	C=C	1575
	Sobretono	2055
	Sustitución	754, 830

Tabla 17. Frecuencias de los grupos funcionales más importantes de la N,N'-Bis-(3-clorofenil)guanidina en IR

Sin embargo, se observan las bandas que corresponden al grupo imina en 1673 cm^{-1} y en 1365 cm^{-1} con lo que se confirma la presencia del enlace (C-N). También se pueden observar las bandas típicas del sistema aromático en 3005, 1575 cm^{-1} y el sobretono en 2055 cm^{-1} de las insaturaciones del mismo así como las bandas de sustitución *meta*- del anillo en 754 y 830 cm^{-1} respectivamente.

Mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se obtiene el patrón de fragmentación de la guanidina (84b) y se resume en la tabla 18 (Espectro 12).

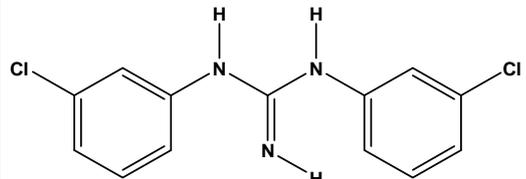
Estructura	Fragmento	m/z
 <p>(84b)</p>	M+2	281
	M+1	280
	Ión molecular	279
	M-35	244
	M-127	152
	Pico base	127

Tabla 18. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(3-clorofenil)guanidina



El compuesto presenta un patrón de fragmentación similar al de (84a) debido a que son isómeros y la única diferencia entre ambos es la posición de los átomos de cloro en el sistema aromático. Por lo demás es idéntico y se puede ver claramente la presencia de los radicales iónicos $M+1$ en 281 y $M+2$ en 282 m/z , así como el ión molecular en 279 m/z y el pico base en 127 m/z los cuales son congruentes con la masa del compuesto y la materia prima respectivamente.

En el espectro de RMN- 1H se observan las siguientes señales y estas se resumen en la tabla 19 (Espectro 10).

Como se puede observar existe una señal en 5.36 ppm en forma de singulete ancho la cual desaparece al hacer el intercambio con agua deuterada. Esto indica que los protones H_e , H_f y H_g son equivalentes y tienen un desplazamiento químico idéntico.

Estructura	H		δ (ppm)	J (Hz)
<p>(84b)</p>	H_e , H_f , H_g	s, 3H	5.36	-----
	H_b , H_d	d, 2H	6.91- 6.94	8.99
	H_a	s, 1H	7.05	-----
	H_c	t, 1H	7.21- 7.27	8.99

Tabla 19. Señales presentes y espectro de RMN- 1H de la N,N'-Bis-(3-clorofenil)guanidina

En la región aromática, se puede ver los hidrógenos H_b y H_d comprendido entre 6.91-6.94 ppm con una $J_o=8.99$ Hz en forma de un aparente doblete. En 7.05 ppm se observa un singulete ancho el cual es atribuido al hidrógeno H_a . Finalmente se observa el hidrógeno H_c en el intervalo de 7.21-7.27 ppm on una $J_o=8.99$ Hz en forma de un aparente triplete.



En el espectro de RMN- ^{13}C se pueden ver los carbonos existentes en la molécula, tabla 20 (Espectro 11).

Se pueden observar cuatro señales, al igual que en el isómero anterior. Las señales de los carbonos aparentemente equivalentes a,b,c,e presentan un desplazamiento químico 120 ppm. El carbono que soporta al átomo de nitrógeno de la amina se deslaza hasta 133 ppm debido a la presencia del átomo de cloro en la posición *meta*- del anillo aromático, el cual atrae hacia si densidad electrónica, sin comprometer la densidad donada por el grupo amino hacia el anillo.

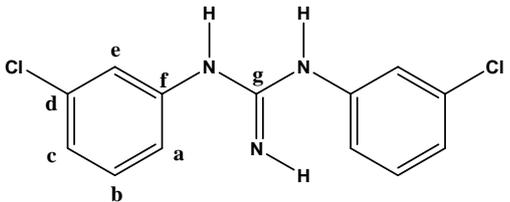
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84b)</p>	Aromáticos $\text{C}_a=\text{C}_b=\text{C}_c=\text{C}_e$	120
	Cloro C_d	130
	Amina C_f	133
	Imina C_g	148

Tabla 20. Señales y espectro de RMN- ^{13}C de la N,N'-Bis-(3-clorofenil)guanidina

El átomo de carbono ipso que se encuentra unido al átomo de cloro se deslaza hasta 130 ppm. Por último se tiene el carbono ipso sp^2 del grupo imina que se deslaza hasta 148 ppm, lo cual es característico de este grupo.

5.2.4 Caracterización de la N,N'-Bis-(4-clorofenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 13 al 16 se resumen en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 21 (Espectro 13).

Se pueden observar las bandas de amina secundaria en 3472 cm^{-1} que corresponde al enlace (C-N) y en 3397 cm^{-1} la banda



correspondiente a la amina secundaria del grupo imina (C=N-H). Hacia 1643 cm^{-1} se puede ver la banda del grupo imina (C=N) y la confirmación del enlace C-N en 1353 cm^{-1} . Las bandas características del sistema aromático se encuentran en 3054 cm^{-1} para C-H, en 1525 cm^{-1} la vibración de las insaturaciones y el sobretono en 1886 cm^{-1} . Por último se observa la banda de sustitución para del sistema aromático en 824 cm^{-1} .

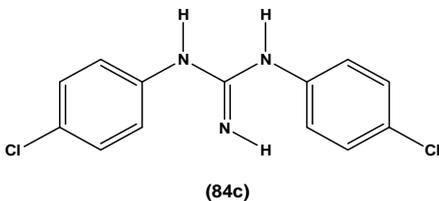
Estructura	Grupo funcional	$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$
 <p>(84c)</p>	Ar-NHR	3472
	C=N-H	3397
	C=N	1643
	C-N	1353
	Aromático CH	3054
	C=C	1525
	Sobretono	1886
	Sustitución	824

Tabla 21. Frecuencia de los grupos funcionales más importantes de la N,N'-Bis-(4-clorofenil)guanidina

Mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se identifican los fragmentos más abundantes del compuesto (84c) y se resumen en la tabla 22 (Espectro 16).

El compuesto presenta un patrón de fragmentación similar al de los compuestos clorados anteriores y la única diferencia es la posición de los átomos de cloro en el sistema aromático. Sin embargo, en este caso pasa algo similar a lo que en el caso de (84) pues pierde 17 unidades durante la fragmentación antes de llegar a 127 m/z . Aún así, el patrón de fragmentación indica la presencia de los radicales iónicos $M+2$ (281 m/z) y $M+1$ (280 m/z) típico de los sistemas que contienen halógenos en sus estructura. También se observa el ión molecular en 279 m/z el cuál es congruente con la masa molecular del compuesto.

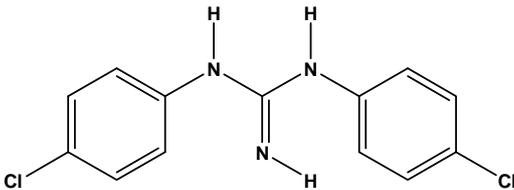
Estructura	Fragmento	m/z
 <p>(84c)</p>	M+2	281
	M+1	280
	Ión molecular	279
	M-17	262
	M-127	152
	Pico base	127

Tabla 22. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(4-clorofenil)guanidina

En el espectro de RMN- ^1H se observan las señales que se resumen en la tabla 23 (Espectro 14).

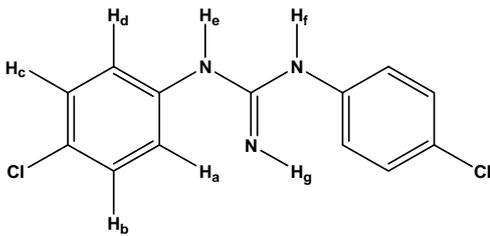
Estructura	H		δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84c)</p>	H _a H _d	dd, 2H	6.98- 7.01	8.99
	H _b H _c	dd, 2H	7.21- 7.24	8.99
	H _e H _f H _g	s, 3H	5.13	-----

Tabla 23. Señales importantes de RMN- ^1H de la N,N'-Bis-(4-clorofenil)guanidina

Se puede ver una señal débil en 5.13 ppm que corresponde a los protones H_e, H_f y H_g. Quizá la señal es atenuada por un intercambio accidental con deuterio libre presente en el disolvente. En el intervalo de 6.98- 7.24 ppm se puede ver una señal doble de dobles. En 6.98- 7.01 ppm se puede ver una señal con la misma multiplicidad a la anterior que corresponde a los protones H_a y H_d los cuales tienen una constante $J_0 = 8.99$ Hz debido a la interacción con los protones H_b y H_c respectivamente. En tanto que en el intervalo de 7.21- 7.24 ppm se ve un doblete con una constante de $J_0 = 8.99$ Hz y el cual corresponde



a los protones H_b y H_c por la interacción con sus hidrógenos vecinos H_a y H_d .

En el espectro de RMN- ^{13}C se pueden ver las señales de los carbonos que componen a esta molécula, tabla 24 (Espectro 15).

Se observan cuatro señales al igual que en los compuestos anteriores. Las señales de los carbonos aparentemente equivalentes a,b,d,e presentan un desplazamiento químico de 124 ppm. El carbono ipso que soporta al átomo de nitrógeno de la amina se deslaza hasta 129 ppm debido a la presencia del átomo de cloro en la posición para del anillo aromático.

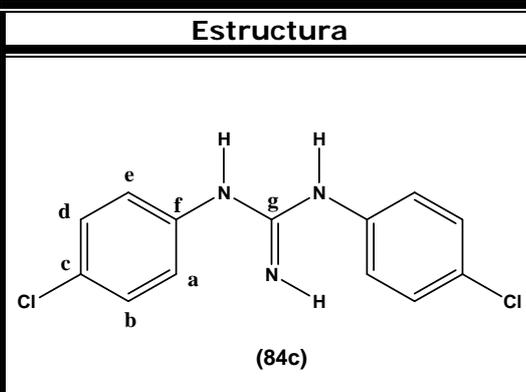
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84c)</p>	Aromáticos $C_a=C_b=C_d=C_e$	124
	Cloro C_c	128
	Amina C_f	129
	Imina C_g	149

Tabla 24. Señales y espectro de RMN- ^{13}C de la N,N'-Bis-(4-clorofenil)guanidina

El átomo de carbono ipso que está unido al átomo de cloro se deslaza hasta 128 ppm. Por ultimo se tiene el carbono sp^2 del grupo imina que se deslaza hasta 149 ppm, lo cual es característico de este grupo.

5.2.5 Caracterización de la N,N'-Bis-(2-metilfenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 17 al 20 se resumen en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 25 (Espectro 17).



Se pueden observar las bandas del enlace de la amina secundaria (N-H) en 3443 cm^{-1} correspondiente a la anilina y en 3389 cm^{-1} , la banda correspondiente a la amina secundaria del grupo imina. Hacia 1648 cm^{-1} se puede ver la banda del grupo imina (C=N) y la confirmación del enlace (C-N) en 1350 cm^{-1} . Las bandas características del sistema aromático se encuentran en 3018 cm^{-1} para (C-H), en 1503 cm^{-1} la vibración de las insaturaciones. Por último esta la banda de sustitución orto del sistema aromático en 751 cm^{-1} .

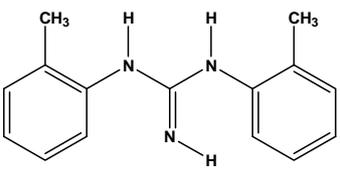
Estructura	Grupo funcional	$\nu(\text{cm}^{-1})$
 <p>(84d)</p>	Ar-NHR	3443
	C=N-H	3389
	C=N	1648
	C-N	1350
	Aromático CH	3018
	C=C	1503
	Sobretono	----
	Sustitución	751

Tabla 25. Frecuencia de los grupos funcionales más importantes de la N,N'-Bis-(2-metilfenil)guanidina

Mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se identifican los fragmentos más abundantes del compuesto obtenido, tabla 26 (Espectro 20).

El compuesto (84d) se comporta de manera similar al compuesto (84), pues pierde 17 unidades. Esto indica que el fragmento M-17 corresponde a una molécula de amoníaco que pierde el compuesto durante la fragmentación antes de llegar a 222 m/z . También se observa el ión molecular en 239 m/z el cual es congruente con la masa molecular del compuesto. Así mismo se observa la presencia del ión tropilio en 91 m/z típico de un anillo aromático sustituido con grupos metilo mediante una transposición. Por último también esta



presente el fragmento 77 m/z que corresponde al anillo aromático ionizado.

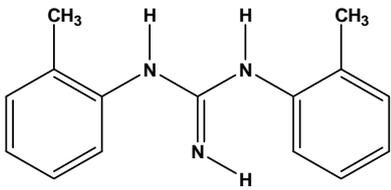
Estructura	Fragmento	m/z
 <p>(84d)</p>	M+1	240
	Ión molecular	239
	M-17	222
	M-107	132
	Pico base	107
	M-148	91
	M-162	77

Tabla 26. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(2-metilfenil)guanidina

En el espectro de RMN- ^1H se observan las señales del compuesto (84d) y se resumen en la tabla 27 (Espectro 18).

En 2.19 ppm se observa una señal en forma de singulete ancho que corresponde a los protones del grupo metilo (CH_{3e}) en la posición *orto*- del anillo aromático. Mientras que la señal en 5.11 ppm corresponde a los protones H_f , H_g y H_h en forma de singulete y cuando se hace un intercambio con agua deuterada, desaparece esta señal.

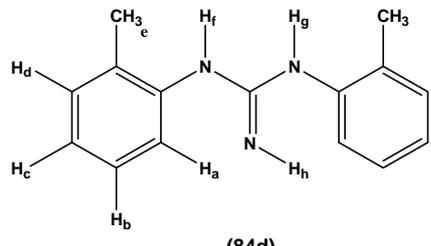
Estructura	H		δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84d)</p>	CH_{3e}	s, 3H	2.19	-----
	H_f H_g H_h	s, 3H	5.11	-----
	H_a H_b H_c H_d	m_1 , 4H	6.81- 7.47	-----

Tabla 27. Señales de RMN- ^1H de la N,N'-Bis-(2-metilfenil)guanidina



En el intervalo de 6.81- 7.47 ppm se ven en forma de multiplete los protones del sistema aromático, sin poder hacer una asignación específica a cada uno de ellos debido a la multiplicidad tan compleja que se observa en el espectro.

En el espectro de RMN- ^{13}C se observan las señales de los carbonos que componen a esta molécula, tabla 28 (Espectro 19).

Se observa una señal con un desplazamiento químico de 18 ppm que corresponde al carbono del metilo C_f . Mientras que el carbono C_a y C_c aparentemente son equivalentes y tienen un desplazamiento químico muy parecido, el cual sólo se diferencia por décimas en 121.13 y 121.72 ppm respectivamente.

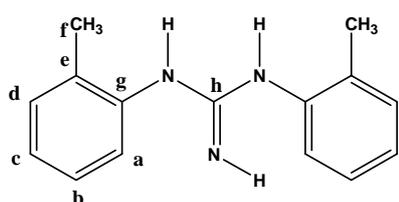
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84d)</p>	Metilo C_f	18
	Aromático C_a	121
	Aromático C_c	121
	Aromático C_e	126
	Aromático $\text{C}_b = \text{C}_d$	128
	Amina C_f	129
	Imina C_g	147

Tabla 28. Señales de RMN- ^{13}C de la N,N'-Bis-(2-metilfenil)guanidina

El carbono ipso que esta unido al metilo C_e se encuentra en 126 ppm. El carbono ipso que esta unido al átomo de nitrógeno de la amina se desplaza hasta 129 ppm. Por último se tiene el carbono C_h con una hibridación sp^2 del grupo imina que se desplaza hasta 147 ppm.



5.2.6 Caracterización de la N,N'-Bis-(3-metoxifenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 21 al 24 se resumen en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 29 (Espectro 21).

Se pueden observar las bandas del enlace de la amina secundaria (N-H) en 3471 cm^{-1} correspondiente a la anilina y en 3356 cm^{-1} la banda que corresponde a la amina secundaria del grupo imina. Hacia 1664 cm^{-1} se puede ver la banda del enlace del grupo imina (C=N) y la confirmación del enlace C-N en 1431 cm^{-1} . Las bandas características del sistema aromático se encuentran en 3069 cm^{-1} para C-H, en 1582 cm^{-1} la vibración de las insaturaciones del sistema aromático.

Por ultimo esta la banda de sustitución meta del sistema aromático en 698 y 784 cm^{-1} .

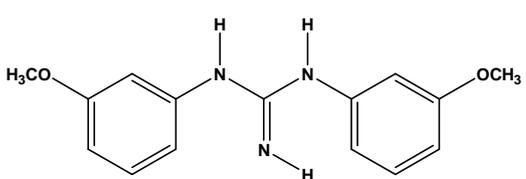
Estructura	Grupo funcional	ν (cm^{-1})
 <p>(84e)</p>	Ar-NHR	3471
	C=N-H	3356
	C=N	1664
	C-N	1431
	Aromático CH	3069
	C=C	1582
	Sobretono	----
	Sustitución	784, 698

Tabla 29. Frecuencia de los grupos funcionales más importantes de la N,N'-Bis-(3-metoxifenil)guanidina

Mediante cromatografía de gases acoplada a masas se identifican los fragmentos más abundantes del compuesto obtenido, tabla 30 (Espectro 24).



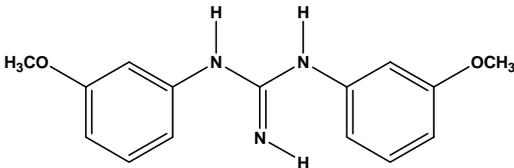
Estructura	Fragmento	m/z
 <p>(84e)</p>	Ión molecular	271
	M-17	254
	M-123	148
	Pico base	123

Tabla 30. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(3-metoxifenil)guanidina

Este compuesto presenta una fragmentación similar a la de (84), pues pierde 17 unidades. Esto indica la formación de una molécula de amoníaco durante la ionización del compuesto para llegar al fragmento 254 m/z. El ión molecular se encuentra en 271 m/z el cual es congruente con la masa molecular del compuesto y continua fragmentándose hasta llegar al pico base en 123 m/z correspondiente a la masa de la materia prima.

El espectro de RMN- ¹H se observan las señales del compuesto obtenido y se resumen en la tabla 31 (Espectro 22).

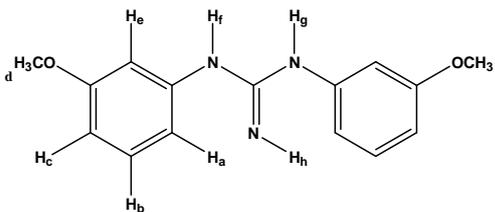
Estructura	H		δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84e)</p>	OCH _{3d}	s, 3H	3.7	-----
	H _f H _g H _h	s, 3H	5.08	-----
	H _a H _c	m ₁ , 2H	6.44- 6.47	8.99 5.99
	H _e	s, 1H	6.72	-----
	H _b	t, 1H	7.09- 7.14	8.99 5.99

Tabla 31. Señales de RMN- ¹H de la N,N'-Bis-(3-metoxifenil)guanidina

En 3.7 ppm, se puede ver un singulete fino correspondiente al metilo del grupo metoxilo (OCH_{3d}). En 5.08 ppm se ve un singulete ancho que corresponde a los protones H_f, H_g y H_h los cuales al intercambiarse con agua deuterada desaparecen. En la región de



6.44- 6.47 ppm se observa el multiplete 1 en forma de un doblete dobleteado que no se define por completo y que se atribuye a los protones H_a y H_c con unas constantes de acoplamiento $J_o=8.99$ Hz y $J_m=5.99$ Hz. Es posible que en 6.72 ppm se encuentre la señal correspondiente al protón H_e en forma de singulete ancho sin que se defina con claridad. Entre 7.09-7.14 ppm, se observa una señal parecida a un triplete que corresponde posiblemente al protón H_b unas constantes de acoplamiento $J_o=8.99$ Hz y $J_m=5.99$ Hz.

En el espectro de RMN- ^{13}C se observan los carbonos que componen a esta molécula, tabla 32 (Espectro 23).

Se observa una señal con un desplazamiento químico de 54 ppm correspondiente al carbono del metilo C_e del metoxilo. El carbono C_f , el cual es el más protegido del sistema, se encuentra en 106 ppm, mientras que los carbonos C_a y C_c aparentemente son equivalentes ya que tienen un desplazamiento químico parecido, el cual sólo se diferencia por décimas por lo que no se aprecian con detalle y aparentemente caen en el mismo desplazamiento de 112 ppm.

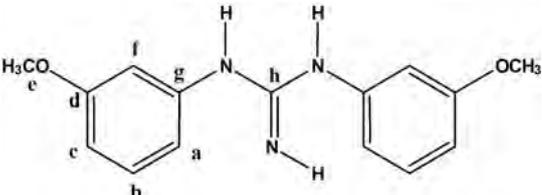
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84e)</p>	Metilo C_e	54
	Aromático C_f	106
	Aromático C_a, C_c	112
	Aromático C_b, C_d	129
	Amina C_g	147
	Imina C_h	159

Tabla 32. Señales de RMN- ^{13}C de la N,N'-Bis-(3-metoxifenil)guanidina

Las señales que corresponden al carbono C_b y al carbono ipso C_d , se encuentran en 129 ppm. El carbono ipso que esta unido al átomo de nitrógeno de la amina se desplaza hasta 147 ppm. Por último se tiene



el carbono C_h con una hibridación sp^2 del grupo imina que se desplaza hasta 159 ppm debido a que el anillo aromático se encuentra activado por la presencia de un grupo electrodonador que puede proteger a este carbono de manera más eficientemente.

5.2.7 Caracterización de la N,N'-Bis-(4-metoxifenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 25 al 28 se resumen en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 33 (Espectro 25).

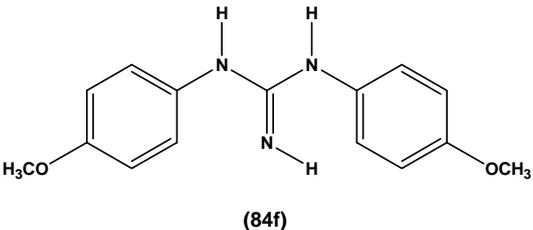
Estructura	Grupo funcional	ν (cm ⁻¹)
 <p>(84f)</p>	Ar-NHR	3461
	C=N-H	3362
	C=N	1632
	C-N	1441
	Aromático CH	3030
	C=C	1501
	Sobretono	1871
	Sustitución	826

Tabla 33. Frecuencia de los grupos funcionales más importantes de la N,N'-Bis-(4-metoxifenil)guanidina

Se pueden observar las bandas del enlace de la amina secundaria (N-H) en 3461 cm⁻¹ que corresponde a la anilina y en 3362 cm⁻¹ la banda que corresponde a la amina secundaria del grupo imina. Hacia 1632 cm⁻¹ se puede ver la banda del enlace del grupo imina (C=N) y la confirmación del enlace (C-N) en 1441 cm⁻¹. Las bandas características del sistema aromático se encuentran en 3030 cm⁻¹ para C-H, en 1501 cm⁻¹ la vibración de las insaturaciones del sistema aromático y la banda de sobretono se localiza en 1871 cm⁻¹. Por



último la banda de sustitución *para*- del sistema aromático en 826 cm^{-1} .

Mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se identifican los fragmentos más abundantes, tabla 34 (Espectro 28).

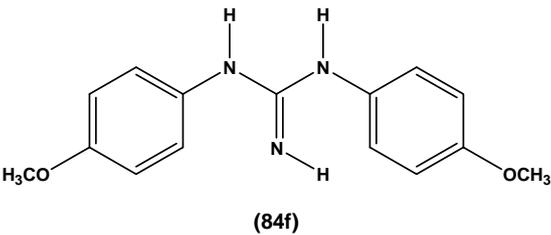
Estructura	Fragmento	m/z
 <p style="text-align: center;">(84f)</p>	Ión molecular	271
	M-17	254
	M-32	239
	M-138	133
	Pico base	123

Tabla 34. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(4-metoxifenil)guanidina

El patrón de fragmentación de este compuesto es similar al de (84) pues pierde 17 unidades. Esto indica la pérdida de una molécula de amoníaco durante la ionización del compuesto para llegar al fragmento 254 m/z. También se puede observar el ión molecular en 271 m/z el cual es congruente con la masa molecular del compuesto. Este caso es particularmente curioso, ya que el pico base no corresponde al fragmento 123 m/z, tal como se esperaba, sino que este va hacia el fragmento de menor masa 108 m/z. Esto se puede atribuir a la pérdida de un grupo metilo del grupo metoxilo de la molécula.

En el espectro de RMN- ^1H las señales se resumen en la tabla 35 (Espectro 26).

En 3.69 ppm se pueden observar los protones del grupo metoxilo (OCH_3) como un singulete fino. En 4.93 ppm, se puede ver una señal débil que corresponde a los protones H_f , H_g y H_h . Esto posiblemente por un intercambio accidental con deuterio libre presente en el



disolvente. En el intervalo de 6.80- 6.83 ppm se puede ver la señal de un doblete con una $J_o = 8.99 \text{ Hz}$ que corresponde a los hidrógenos H_a y H_e que interaccionan con los hidrógenos vecinos H_b y H_d . Mientras que en el intervalo de 7.11-7.14 ppm se observa un doblete de los hidrógenos H_b y H_d que interaccionan con H_a y H_e .

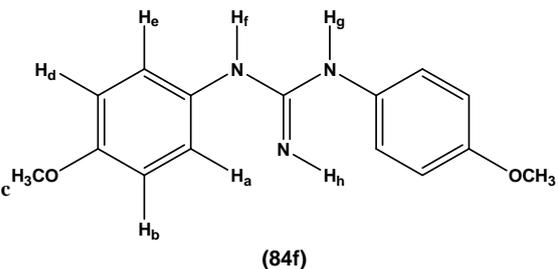
Estructura	H		δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84f)</p>	OCH ₃ _c	s, 3H	3.69	-----
	H _f H _g H _h	s, 3H	4.93	-----
	H _a H _e	dd, 2H	6.80- 6.83	8.99
	H _b H _d	dd, 2H	7.11- 7.14	8.99

Tabla 35. Señales de RMN- ¹H de la N,N'-Bis-(4-metoxifenil)guanidina

En el espectro de RMN- ¹³C se pueden ver los carbonos que componen a esta molécula, tabla 36 (Espectro 27).

Se observa una señal con un desplazamiento químico de 58 ppm la cual corresponde al carbono del metilo C_d. Mientras que el carbono C_b y C_e con equivalentes y con un desplazamiento químico de 117 ppm.

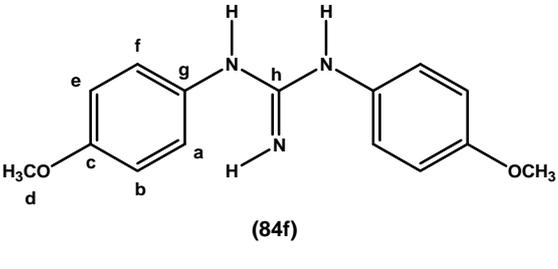
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84f)</p>	Metilo C _d	58
	Aromático C _b =C _e	117
	Aromático C _a =C _f	125
	Aromático C _c	142
	Amina C _g	152
	Imina C _h	157

Tabla 36. Señales de RMN- ¹³C de la N,N'-Bis-(4-metoxifenil)guanidina



Los carbonos C_a y C_f se desplazan hacia 125 ppm, mientras que el carbono ipso que esta unido al átomo de oxígeno del metoxilo, C_c se desplaza a 142 ppm. El carbono que soporta al átomo de nitrógeno de la amina, C_g se desplaza hasta 152 ppm. Por último se observa la señal que corresponde al carbono C_h con una hibridación sp^2 del grupo imina, la cual se desplaza hasta 157 ppm.

5.2.8 Caracterización de la N,N' -Bis-(3,4-dimetilfenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 29 al 32 se resumen en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 37 (Espectro 29).

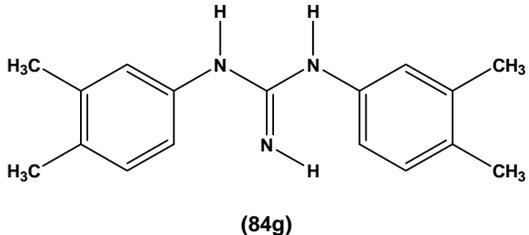
Estructura	Grupo funcional	ν (cm^{-1})
 <p>(84g)</p>	Ar-NHR	3465
	C=N-H	3382
	C=N	1639
	C-N	1448
	Aromático CH	3061
	C=C	1524
	Sobretono	----
	Sustitución	798, 837

Tabla 37. Frecuencia de los grupos funcionales más importantes de la N,N' -Bis-(3,4-dimetilfenil)guanidina

Se pueden observar las bandas del enlace de la amina secundaria (N-H) en 3465 cm^{-1} que corresponde a la anilina y en 3382 cm^{-1} la banda correspondiente a la amina secundaria del grupo imina. Hacia 1639 cm^{-1} se puede ver la banda del enlace del grupo imina (C=N) y la confirmación del enlace (C-N) en 1448 cm^{-1} . Las bandas características del sistema aromático se encuentran en 3061 cm^{-1}



para (C-H), en 1524 cm^{-1} la vibración de las insaturaciones del sistema aromático. Finalmente se observa la banda de sustitución 3,4- del sistema aromático en 798 y 837 cm^{-1} .

Mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se identifican los fragmentos más abundantes del compuesto obtenido, tabla 38 (Espectro 32).

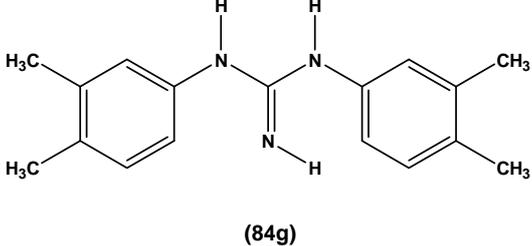
Estructura	Fragmento	m/z
 <p style="text-align: center;">(84g)</p>	Ión molecular	267
	M-17	250
	Pico base	121
	M-147	120
	M-176	91

Tabla 38. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(3,4-dimetilfenil)guanidina

El patrón de fragmentación del compuesto obtenido presenta una ionización parecida a la del compuesto (84) pues pierde 17 unidades. Esto indica que durante la ionización el compuesto pierde una molécula de amoniaco para llegar al fragmento 250 m/z. También se observa el ión molecular en 267 m/z, el cual es congruente con la masa molecular del compuesto. El pico base corresponde al fragmento 121 m/z, tal como era de esperarse, y posteriormente se fragmenta para obtener el ión de menor masa 120 m/z. Por último, aunque en una baja proporción se observa el fragmento 91 m/z el cual corresponde al ión tropilio.

En el espectro de RMN- ^1H se observan las señales del compuesto obtenido y se resume en la tabla 39 (Espectro 30).

Se observan los grupos metilos en el espectro con un desplazamiento químico muy pequeño. Uno en 2.13 ppm (CH_{3c}) y el segundo en 2.14 ppm (CH_{3d}), ambos como un singulete los cuales



son diferenciados por su posición en el sistema aromático. En 4.81 ppm se pueden ver los protones H_f , H_g y H_h . En el intervalo de 6.94-6.96 ppm se puede ver el multiplete 1 en forma similar a un doblete pero asimétrico y ancho, lo cual posiblemente se le puede atribuir a los hidrógenos H_a y H_b . Mientras que en 7.81 ppm se observa una señal débil que se atribuye al hidrógeno H_e por la multiplicidad mostrada en cada una de las señales del espectro.

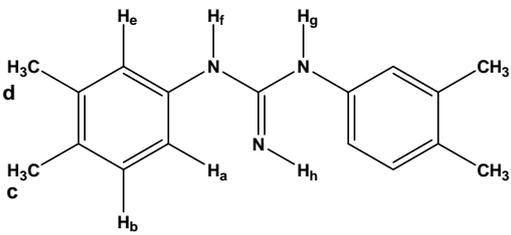
Estructura	H		δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84g)</p>	CH3 _c	s, 3H	2.13	-----
	CH3 _d	s, 3H	2.14	-----
	H _f H _g H _h	s, 3H	4.87	-----
	H _a H _b	m ₁ , 2H	6.94- 6.96	-----
	H _e	m ₂ , 1H	7.81	-----

Tabla 39. Señales de RMN- ^1H de la N,N'-Bis-(3,4-dimetilfenil)guanidina

En el espectro de RMN- ^{13}C se pueden ver los carbonos que componen a la molécula, tabla 40 (Espectro 31).

Se observan un par de señales a campo bajo. El desplazamiento químico de 18 ppm corresponde al carbono del metilo C_d , mientras que el carbono C_f del otro metilo tiene un desplazamiento químico de 19 ppm.

Los carbonos C_a y C_g se desplazan hacia 127 ppm ya que son aparentemente equivalentes entre ellos. El carbono C_b y los carbonos ipso C_c y C_e , aunque no son equivalentes, tienen un desplazamiento químico muy parecido por lo que presentan una señal a 129 ppm los tres. El carbono ipso que esta unido al átomo de nitrógeno de la amina, C_h se desplaza hasta 136 ppm. Por último se observa la señal del carbono C_i con una hibridación sp^2 del grupo imina que se desplaza hasta 148 ppm.



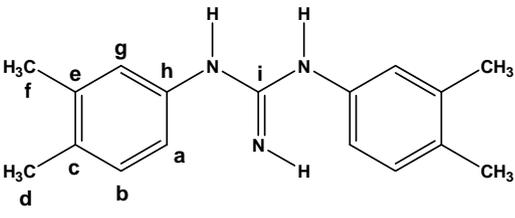
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84g)</p>	Metilo C _d	18
	Metilo C _f	19
	Aromático C _a =C _g	127
	Aromático C _b =C _c =C _e	129
	Amina C _h	136
	Imina C _i	148

Tabla 40. Señales de RMN- ¹³C de la N,N'-Bis-(3,4-dimetilfenil)guanidina

5.2.9 Caracterización de la N,N'-Bis-(2,3-dimetilfenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 33 al 36 se resumen en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 41 (Espectro 33).

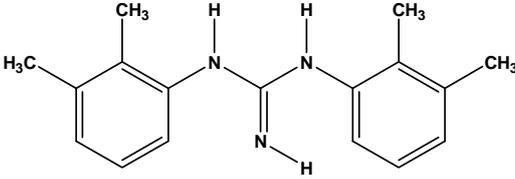
Estructura	Grupo funcional	ν (cm ⁻¹)
 <p>(84h)</p>	Ar-NHR	3442
	C=N-H	3380
	C=N	1644
	C-N	1464
	Aromático CH	3055
	C=C	1504
	Sobretono	----
	Sustitución	707, 755

Tabla 41. Frecuencia de los grupos funcionales más importantes de la N,N'-Bis-(2,3-dimetilfenil)guanidina



Se pueden observar las bandas de amina secundaria (N-H) en 3442 cm^{-1} correspondiente a la anilina y en 3380 cm^{-1} la banda correspondiente a la amina secundaria del grupo imina. Hacia 1644 cm^{-1} se puede ver la banda del grupo imina (C=N) y la confirmación del enlace (C-N) en 1464 cm^{-1} . Las bandas características del sistema aromático se encuentran en 3055 cm^{-1} para (C-H), en 1504 cm^{-1} la vibración de las insaturaciones del sistema aromático. Finalmente, esta la banda de sustitución 2,3- del sistema aromático en 707 y 755 cm^{-1} .

Mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se identifican los fragmentos más abundantes del compuesto obtenido, tabla 42 (Espectro 36).

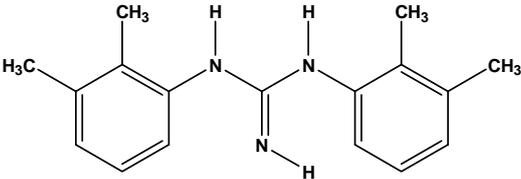
Estructura	Fragmento	m/z
 <p>(84h)</p>	Ión molecular	267
	M-15	252
	Pico base	121
	M-147	120
	M-161	106

Tabla 42. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(2,3-dimetilfenil)guanidina

A diferencia de todos los casos anteriores, este compuesto no libera amoníaco, en su lugar pierde 15 unidades. Esto indica que se pierde un metilo durante la ionización del compuesto para llegar al fragmento 252 m/z . También se observa el ión molecular en 267 m/z el cual es congruente con la masa molecular del compuesto.

El pico base corresponde al fragmento 121 m/z , tal como era de esperarse, y posteriormente se fragmenta para obtener el ión de menor masa 120 m/z . Por último, aunque en una baja proporción se

observa el fragmento 91 m/z el cuál corresponde al ión tropilio el cual se obtiene mediante la transposición de un metilo.

En el espectro de RMN- ^1H se observan las señales más importantes, tabla 43 (Espectro 34).

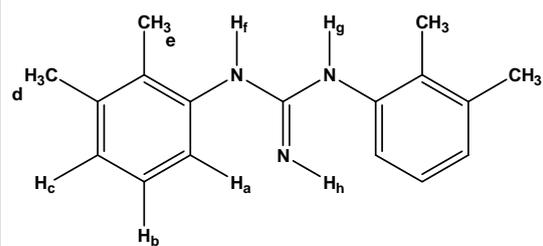
Estructura	H		δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84h)</p>	CH _{3e}	s, 3H	2.09	-----
	CH _{3d}	s, 3H	2.22	-----
	H _f H _g H _h	s, 3H	4.92	-----
	H _a H _c	d, 2H	6.75- 6.77	5.99
	H _b	t, 1H	6.92- 6.97	8.99 5.99

Tabla 43. Señales de RMN- ^1H de la N,N'-Bis-(2,3-dimetilfenil)guanidina

Al igual que la molécula anteriormente descrita (son isómeros), ésta posee también dos metilos, pero en este caso los metilos se encuentran bien separados el uno del otro por lo que se pueden observar con mayor facilidad debido a la posición que estos tienen dentro del anillo aromático. El primer metilo (e) se encuentra en 2.09 ppm mientras que el segundo (d) se encuentra en 2.22 ppm ambos como un singulete fino. En 4.92 ppm se observa un singulete ancho que corresponde a los protones H_f, H_g y H_h que están unidos a nitrógeno y que al agregar agua deuterada desaparecen por intercambio. En el intervalo de 6.75- 6.77 ppm se observa un multiplete en forma de doblete con una constante de acoplamiento $J_m=5.99$ Hz que corresponde a los hidrógenos H_a y H_c, mientras que el triplete se puede asignar al hidrógeno H_b con una constante de acoplamiento $J_o=8.99$ Hz y $J_m=5.99$ Hz.

En el espectro de RMN- ^{13}C se pueden ver los carbonos que componen a esta molécula, tabla 44 (Espectro 35).



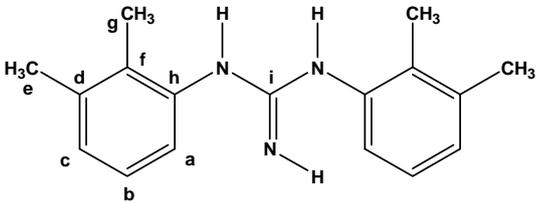
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84h)</p>	Metilo C _g	13
	Metilo C _e	20
	Aromático C _a =C _c	120
	Aromático C _f	123
	Aromático C _b	125
	Aromático C _d	128
	Amina C _h	136
	Imina C _i	148

Tabla 44. Señales de RMN- ¹³C de la N,N'-Bis-(2,3-dimetilfenil)guanidina

Se observan un par de señales a campo bajo. El desplazamiento químico de 13 ppm corresponde al carbono del metilo C_g, mientras que el carbono C_e del otro metilo tiene un desplazamiento químico de 20 ppm. Los carbonos C_a y C_c se desplazan hacia 120 ppm ya que son aparentemente equivalentes entre ellos. El carbono ipso C_f, tienen un desplazamiento químico en 123 ppm, mientras que el carbono C_b y el carbono ipso C_d poseen un desplazamiento químico muy cercano entre ellos, sin llegar a ser el mismo, de 125 y 128 ppm respectivamente. El carbono ipso que esta unido al átomo de nitrógeno de la amina, C_h se desplaza hasta 136 ppm. Por último se la señal del carbono C_i, con una hibridación *sp*² del grupo imina que se desplaza hasta 148 ppm.

5.2.10 Caracterización de la N,N'-Bis-(2,4-diclorofenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 37 al 40 se resumen en las siguientes tablas.



Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 45 (Espectro 37).

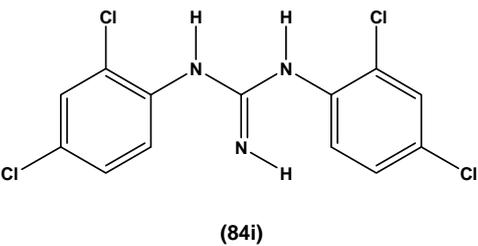
Estructura	Grupo funcional	ν (cm ⁻¹)
 <p>(84i)</p>	Ar-NHR	3478
	C=N-H	3372
	C=N	1637
	C-N	1469
	Aromático CH	3079
	C=C	1533
	Sobretono	----
	Sustitución	820, 865

Tabla 45. Frecuencia de los grupos funcionales más importantes de la N,N'-Bis-(2,4-diclorofenil)guanidina

Se pueden observar las bandas del enlace de la amina secundaria (N-H) en 3478 cm⁻¹ correspondiente a la anilina y en 3372 cm⁻¹ la banda que corresponde a la amina secundaria del grupo imina. Hacia 1637 cm⁻¹ se observa la banda del enlace del grupo imina (C=N) y la confirmación del enlace (C-N) en 1469 cm⁻¹. Las bandas características del sistema aromático se encuentran en 3079 cm⁻¹ para (C-H), en 1533 cm⁻¹ la vibración de las insaturaciones del sistema aromático y la banda de sobretono no aparece en el espectro de este compuesto. Por último se observa la banda de sustitución 2,4- del sistema aromático en 820 y 865 cm⁻¹.

Por medio de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se identifican los fragmentos más abundantes del compuesto obtenido, tabla 46 (Espectro 40).

Se pueden observar los radicales iónicos M+2 y M+1 los cuales son característicos de los sistemas isotópicos que contienen átomos de cloro en sus estructuras en 351 y 350 m/z respectivamente. Durante el inicio del patrón de fragmentación se puede observar la pérdida de



un fragmento de 17 unidades el cual corresponde a la pérdida de amoníaco y da como resultado el ión en 332 m/z. También es visible el ión molecular en 349 m/z, el cual es congruente con la masa molecular del compuesto. Antes de llegar hasta el pico base, se puede ver la pérdida de 163 unidades lo cual sería congruente con la pérdida de la mitad de la molécula, es decir, pierde "una molécula de 2,4-dicloroanilina" para tener el ión 186 m/z y de la misma manera se pierde el fragmento de 186 m/z y se obtiene el ión 163 m/z.

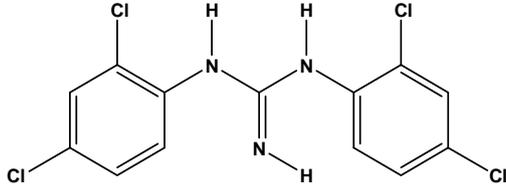
Estructura	Fragmento	m/z
 <p>(84i)</p>	M+2	351
	M+1	350
	Ión molecular	349
	M-17	332
	M-163	186
	M-186	163
	Pico base	161

Tabla 46. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(2,4-diclorofenil)guanidina

El pico base corresponde al fragmento 161 m/z, el cual es congruente con la masa de (85i).

En el espectro de RMN-¹H se observan las señales más importantes, tabla 47 (Espectro 38).

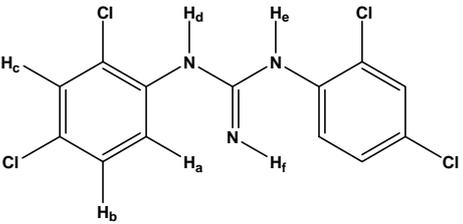
Estructura	H	δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84i)</p>	H _d H _e H _f	5.15	-----
	H _a	7.14-7.17	-----
	H _b	7.35	-----
	H _c	7.46	-----

Tabla 47. Señales de RMN-¹H de la N,N'-Bis-(2,4-diclorofenil)guanidina



Con un desplazamiento químico de 5.15 ppm se observa la señal correspondiente a los hidrógenos H_d, H_e, H_f de los grupos amino, los cuales desaparecen al agregar agua deuterada por medio de intercambio. El multiplete 1 que se encuentra entre 7.14-7.17 ppm con forma de doblete podría ser atribuido a la interacción del hidrógeno H_a con su vecino H_b. Mientras que el multiplete 2 que se encuentra en 7.35 ppm puede corresponder al hidrógeno H_b por la interacción con el hidrógeno vecino H_a. Mientras que en 7.43 ppm aparece un singulete que se puede asignar al hidrógeno H_c el cual prácticamente no posee interacción con algún hidrógeno cercano.

En el espectro de RMN- ¹³C se pueden ver las señales que corresponden a los carbonos que componen a esta molécula, tabla 48 (Espectro 39).

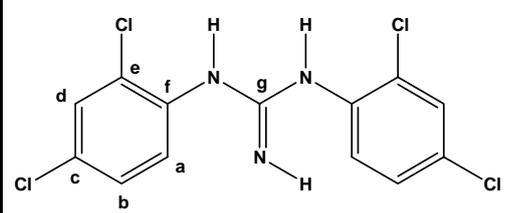
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84i)</p>	Aromático C _a	123
	Aromático C _c =C _e	126
	Aromático C _b	127
	Aromático C _d	127
	Amina C _f	128
	Imina C _g	148

Tabla 48. Señales y espectro de RMN- ¹³C de la N,N'-Bis-(2,4-diclorofenil)guanidina

En el espectro se observa una señal cuyo desplazamiento químico es de 123 ppm y que corresponde al carbono C_a del sistema aromático. Mientras que los carbonos ipso C_c y C_e tienen un desplazamiento químico muy similar el cual difiere solo por décimas siendo 126.1 y 126.92 ppm respectivamente. Lo mismo sucede con los carbonos C_b y C_d los cuales presentan un desplazamiento hacia 127 ppm y quizá por lo cercano de las señales es que no se puede



observar con claridad y colapsan estas en el desplazamiento químico del carbono C_d por lo que se le asigna este desplazamiento. El carbono ipso C_f que esta unido al átomo de nitrógeno de la amina se desplaza hasta 128 ppm. Finalmente se observa la señal del carbono C_g , con una hibridación sp^2 del grupo imina se desplaza hasta 148 ppm.

5.2.11 Caracterización de la N,N' -Bis-(3,5-diclorofenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 41 al 44 se resumen en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 49 (Espectro 41).

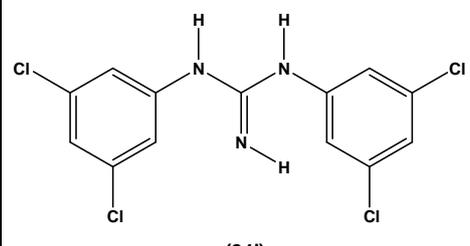
Estructura	Grupo funcional	ν (cm^{-1})
 <p style="text-align: center;">(84j)</p>	Ar-NHR	3401
	C=N-H	3302
	C=N	1643
	C-N	1445
	Aromático CH	3075
	C=C	1523
	Sobretono	----
	Sustitución	650, 800

Tabla 49. Frecuencia de los grupos funcionales más importantes de la N,N' -Bis-(3,5-diclorofenil)guanidina

Se pueden observar las bandas de amina secundaria en 3401 cm^{-1} correspondiente a la anilina (N-H) y en 3302 cm^{-1} la banda correspondiente a la amina secundaria del grupo imina. Hacia 1643 cm^{-1} se puede ver la banda del grupo imina (C=N) y la confirmación del enlace (C-N) en 1445 cm^{-1} . Las bandas características del sistema aromático se encuentran en 3075 cm^{-1} para C-H, en 1523 cm^{-1} la



vibración de las instauraciones del sistema aromático. Por ultimo esta la banda de sustitución 3,5- en 650 y 800 cm^{-1} .

Mediante de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se identifican los fragmentos más abundantes del compuesto obtenido, tabla 50 (Espectro 44).

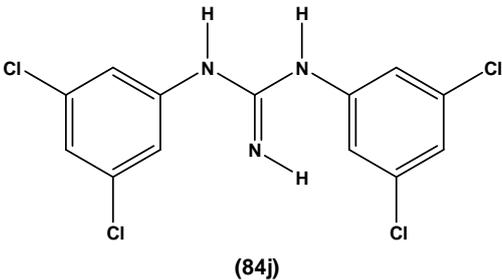
Estructura	Fragmento	m/z
 <p style="text-align: center;">(84j)</p>	M+2	351
	M+1	350
	Ión molecular	349
	M-17	332
	M-163	186
	M-186	163
	Pico base	161

Tabla 50. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(3,5-diclorofenil)guanidina

Se observan los radicales iónicos correspondientes a M+2 y M+1 los cuales son característicos de los sistemas isotópicos que contienen átomos de cloro en sus estructuras en 351 y 350 m/z respectivamente. Durante el inicio del patrón de fragmentación se observa la pérdida de un fragmento de 17 unidades el cual corresponde a la pérdida de amoniaco y da como resultado el ión 332 m/z. También se observa el ión molecular en 349 m/z el cual es congruente con la masa molecular del compuesto. Antes de llegar hasta el pico base, se puede ver la pérdida de 163 unidades lo cual sería congruente con la pérdida de la mitad de la molécula, es decir, pierde "una molécula de 3,5-dicloroanilina" para tener el ión 186 m/z y de la misma manera se pierde el fragmento el M-186 y se obtiene el ión 163 m/z. El pico base corresponde al fragmento 161 m/z, el cual corresponde a la masa de la materia prima (84j).



En el espectro de RMN- ^1H se observan las señales más importantes, tabla 51 (Espectro 42).

En 5.66 ppm se observa un singulete fino el cual corresponde a la señal de los protones H_d , H_e y H_f del sistema guanidino, los cuales al agregar agua deuterada se intercambian y desaparece la señal.

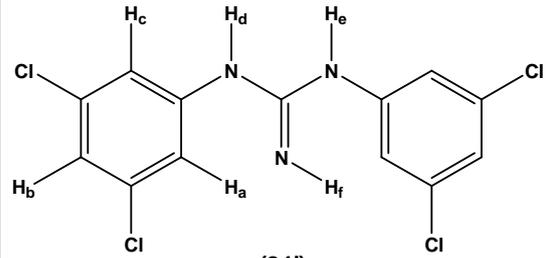
Estructura	H	δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84j)</p>	H_d H_e H_f	5.66	-----
	H_a H_b H_c	7.03- 7.21	-----

Tabla 51. Señales de RMN- ^1H de la N,N' -Bis-(3,5-diclorofenil)guanidina

En el intervalo de 7.03-7.21 ppm se encuentra una señal compleja en forma de multiplete de la cual sobresale un singulete fino, que integra para los hidrógenos H_a , H_b y H_c del sistema aromático.

En el espectro de RMN- ^{13}C se pueden observar los carbonos que componen a esta molécula, tabla 52 (Espectro 43).

En el espectro de RMN- ^{13}C se observan una serie de señales cuyo desplazamiento químico en 120 ppm corresponde los carbonos C_a , C_c , C_e del sistema aromático, los cuales son dentro del sistema equivalentes entre ellos. Mientras que los carbonos ipso C_b y C_d tienen un desplazamiento químico de 133 ppm ya que son equivalentes entre ellos, de igual manera que los anteriores, debido a su posición dentro del sistema aromático. El carbono ipso C_f que ésta unido al átomo de nitrógeno de la amina y el carbono C_g , con una hibridación sp^2 del grupo imina, aparentemente ambos se desplazan hasta 148 ppm, siendo en este caso equivalentes.



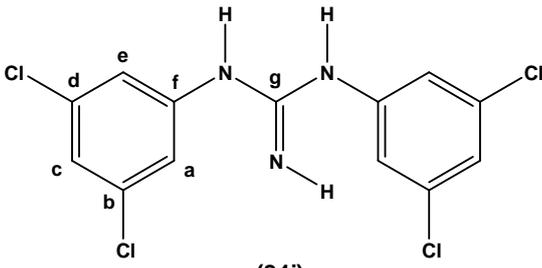
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84j)</p>	Aromático $C_a=C_c=C_e$	120
	Aromático $C_b=C_d$	133
	Amina C_f	148
	Imina C_g	148

Tabla 52. Señales de RMN- ^{13}C de la N,N'-Bis-(3,5-diclorofenil)guanidina

5.2.12 Caracterización de la N,N'-Bis-(4-cloro-2-metilfenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 45 al 48 se resumen en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 53 (Espectro 45).

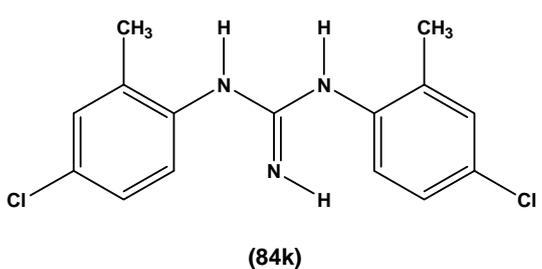
Estructura	Grupo funcional	ν (cm^{-1})
 <p>(84k)</p>	Ar-NHR	3487
	C=N-H	3375
	C=N	1628
	C-N	1476
	Aromático CH	3101
	C=C	1539
	Sobretono	----
	Sustitución	799, 873

Tabla 53. Frecuencia de los grupos funcionales más importantes de la N,N'-Bis-(4-cloro-2-metilfenil)guanidina

Se pueden observar las bandas de amina secundaria en 3487 cm^{-1} que corresponde a la anilina y en 3375 cm^{-1} la banda correspondiente a la amina secundaria (N-H) del grupo imina. Hacia 1628 cm^{-1} se



puede ver la banda del grupo imina (C=N) y la confirmación del enlace (C-N) en 1476 cm^{-1} . Las bandas características del sistema aromático se encuentran en 3101 cm^{-1} para C-H, en 1539 cm^{-1} la vibración de las insaturaciones del sistema aromático. Por último se observa la banda de sustitución 2,4- del sistema aromático en 799 y 873 cm^{-1} .

Mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se identifican los fragmentos más abundantes del compuesto obtenido, tabla 54 (Espectro 48).

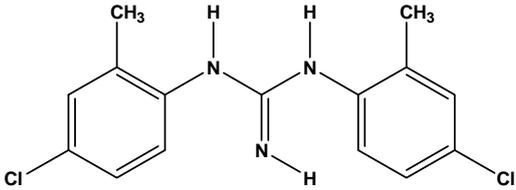
Estructura	Fragmento	m/z
 <p>(84k)</p>	M+2	310
	M+1	309
	Ión molecular	308
	M-17	291
	M-141	167
	M-165	143
	Pico base	141

Tabla 54. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(4-cloro-2-metilfenil)guanidina

Se pueden observar los radicales iónicos que corresponden a M+2 y M+1 y que son característicos de los sistemas isotópicos que contienen átomos de cloro en este caso en sus estructuras en 310 y 309 m/z respectivamente. Durante el inicio del patrón de fragmentación se observa la pérdida de un fragmento de 17 unidades el cual corresponde a la pérdida de amoníaco y da como resultado el ión 291 m/z. También se observa el ión molecular en 308 m/z, el cual es congruente con la masa molecular del compuesto. Antes de llegar hasta el pico base, se puede ver la pérdida de 141 unidades lo cual sería congruente con la pérdida de la mitad de la molécula, es decir, pierde "una molécula de 4-cloro-2-metilfenil" para tener el ión 167 m/z.

El pico base corresponde al fragmento 141 m/z, el cual es congruente con la masa de la materia prima.

En el espectro de RMN- ¹H se observan las señales más importantes, tabla 55 (Espectro 46).

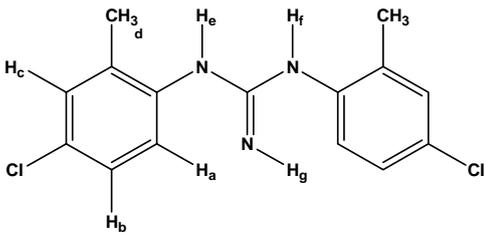
Estructura	H		δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84k)</p>	CH _{3d}	s, 3H	2.17	-----
	H _e H _f H _g	s, 3H	5.32	-----
	H _a H _b H _c	m, 3H	7.08- 7.18	-----

Tabla 55. Señales de RMN- ¹H de la N,N'-Bis-(4-cloro-2-metilfenil)guanidina

Con un desplazamiento de 2.17 ppm se puede observar la señal que corresponde a los hidrógenos del metilo (CH_{3d}) unido al sistema aromático. Hacia 5.32 ppm se observa un singulete ancho el cual desaparece al agregar agua deuterada y que corresponde a los protones H_e, H_f, y H_g.

En el intervalo de 7.08- 7.11 ppm se puede ver un multiplete en donde la señal parece un doblete que corresponde a los hidrógenos H_a y H_b que están interaccionando entre si y la señal en forma de singulete ancho que parece doblete, con un desplazamiento químico de 7.18 ppm y que probablemente corresponde al protón H_c.

En el espectro de RMN- ¹³C se observan los carbonos que componen a esta molécula, tabla 56 (Espectro 47).

Se observa una señal cuyo desplazamiento químico en 17 ppm que corresponde los carbonos C_f del metilo dentro del sistema aromático. Mientras que el carbono C_a, y los carbonos ipso C_c y C_e tienen un desplazamiento químico muy parecido alrededor de 123 ppm, sin ser equivalentes entre ellos dentro del sistema aromático pero si muy



similares al presentar prácticamente el mismo desplazamiento químico.

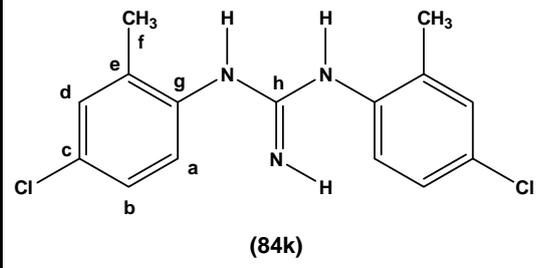
Estructura	C	δ (ppm)
 <p>(84k)</p>	Metilo C _f	17
	Aromático C _a =C _c =C _e	123
	Aromático C _b	124
	Aromático C _d	125
	Amina C _f	129
	Imina C _g	147

Tabla 56. Señales de RMN- ¹³C de la N,N'-Bis-(4-cloro-2-metilfenil)guanidina

El carbono C_b se deslaza hacia 124 ppm y el carbono C_d que se encuentra entre los átomos de carbono sustituidos dentro del sistema aromático y el cual se deslaza hacia 125 ppm. El carbono ipso C_f que esta unido al átomo de nitrógeno de la amina se deslaza hacia 129 ppm y el carbono C_g, con una hibridación *sp*² del grupo imina, ambos aparentemente se deslazan hasta 147 ppm.

5.2.13 Caracterización de la N,N'-Bis-(4-bromo-2-metilfenil)guanidina

Los resultados de la interpretación de los espectros 49 al 52 se resumen en las siguientes tablas.

Mediante la técnica de pastilla de KBr se obtiene el espectro de IR del producto obtenido y la información de la caracterización se resume en la tabla 57 (Espectro 49).

Se pueden observar las bandas del enlace de la amina secundaria (N-H) en 3483 cm⁻¹ correspondiente a la anilina y en 3368 cm⁻¹ la banda correspondiente a la amina secundaria del grupo imina. Hacia 1630 cm⁻¹ se puede ver la banda del grupo imina (C=N) y la



confirmación del enlace (C-N) en 1473 cm^{-1} . Las bandas características del sistema aromático se encuentran en 3097 cm^{-1} para C-H, en 1541 cm^{-1} la vibración de las insaturaciones del sistema aromático y la banda de sobretono se localiza en 1706 cm^{-1} . Por la banda de sustitución 2,4- del sistema aromático en 797 y 834 cm^{-1} .

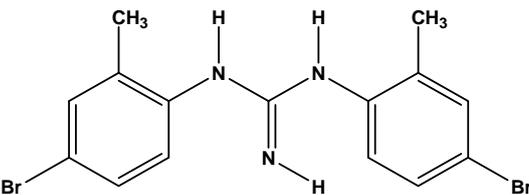
Estructura	Grupo funcional	$\nu(\text{cm}^{-1})$
 <p>(84I)</p>	Ar-NHR	3483
	C=N-H	3368
	C=N	1630
	C-N	1473
	Aromático CH	3097
	C=C	1541
	Sobretono	1706
	Sustitución	797, 834

Tabla 57. Frecuencia de los grupos funcionales más importantes de la N,N'-Bis-(4-bromo-2-metilfenil)guanidina

Mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se identifican los fragmentos más abundantes del compuesto obtenido, tabla 58 (Espectro 52).

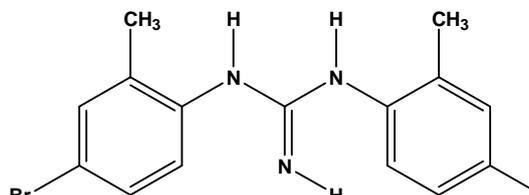
Estructura	Fragmento	m/z
 <p>(84I)</p>	M+2	399
	M+1	398
	Ión molecular	397
	M-17	380
	M-186	211
	Pico base	185
	M-307	90

Tabla 58. Fragmentos más importantes de la N,N'-Bis-(4-bromo-2-metilfenil)guanidina

Se pueden observar los radicales iónicos que corresponden a M+2 y M+1 característicos de los sistemas isotópicos que contienen átomos



de bromo en sus estructuras en 399 y 398 m/z respectivamente. Durante el inicio del patrón de fragmentación se puede encontrar la pérdida de un fragmento de 17 unidades, el cual corresponde a la pérdida de amoníaco y da como resultado el ión 380 m/z. También es visible el ión molecular en 397 m/z el cual es congruente con la masa molecular del compuesto. Antes de llegar hasta el pico base, se puede ver la pérdida de 186 unidades lo cual sería congruente con la pérdida de la mitad de la molécula para obtener el ión 211 m/z. El pico base corresponde al fragmento 185 m/z, el cual es congruente con la masa de la materia prima. Por último se registra la presencia del ión tropilio en 90 m/z, y ya que este sistema cuenta con un grupo metilo unido al sistema este ión se encuentra presente en el patrón de fragmentación.

En el espectro de RMN- ^1H se observan las señales más importantes, tabla 59 (Espectro 50).

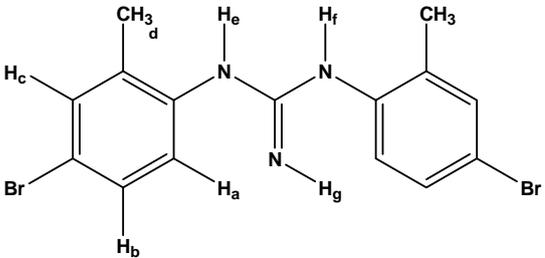
Estructura	H		δ (ppm)	J (Hz)
 <p>(84I)</p>	CH _{3d}	s, 3H	2.16	-----
	H _e H _f H _g	s, 3H	5.34	-----
	H _a H _b H _c	m, 3H	7.23- 7.31	-----

Tabla 59. Señales de RMN- ^1H de la N,N'-Bis-(4-bromo-2-metilfenil)guanidina

A 2.16 ppm se puede observar un singulete que corresponde a los hidrógenos del grupo metilo (CH_{3d}) de la molécula. Hacia 5.34 ppm se observa un singulete el cual desaparece al agregar agua deuterada y que corresponde a los hidrógenos H_e, H_f, y H_g. En el intervalo de 7.23-7.31 ppm se encuentra el multiplete que corresponde a los protones H_a, H_b y H_c que están interaccionando entre si y que no



definen con claridad la multiplicidad para cada uno de ellos por lo que no se puede medir la constante de acoplamiento y diferenciar entre ellos. El espectro de este compuesto es muy similar al de la guanidina (84k).

En el espectro de RMN- ^{13}C se pueden ver los carbonos que componen a esta molécula, tabla 60 (Espectro 51).

Estructura	C	δ (ppm)
<p>(84l)</p>	Metilo C_f	17
	Aromático $\text{C}_a = \text{C}_c = \text{C}_e$	112
	Aromático C_b	123
	Aromático C_d	128
	Amina C_g	132
	Imina C_h	147

Tabla 60. Señales de RMN- ^{13}C de la N,N'-Bis-(4-bromo-2-metilfenil)guanidina

Se observa una señal cuyo desplazamiento químico en 17 ppm corresponde los carbonos C_f del metilo dentro del sistema aromático. Mientras que el carbono C_a y los carbonos ipso C_c y C_e presentan un desplazamiento químico muy parecido en 112 ppm sin ser equivalentes entre ellos dentro del sistema aromático, mostrando prácticamente el mismo desplazamiento químico. El carbono C_b se desplaza hacia 123 ppm y el carbono C_d que se encuentra entre los átomos de carbono sustituidos dentro del sistema aromático se desplaza hacia 128 ppm. La señal del carbono ipso C_g unido al nitrógeno de la amina se desplaza hacia 132 ppm y la señal que corresponde al carbono C_h , con una hibridación sp^2 del grupo imina, ambos aparentemente se desplazan hasta 147 ppm.



Capítulo 6: Parte experimental

6.1 Síntesis de derivados de la Guanidina

La síntesis de los compuestos que se resumen a continuación se llevo a cabo bajo las condiciones descritas en las referencias [36] y [37], los disolventes utilizados no fueron anhidros.

La espectroscopia completa (IR, EM-CG, RMN ^1H y ^{13}C) de todos los compuestos fue determinada en la *Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación* (USAI) de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (FQ-UNAM).

Técnica general de síntesis de guanidinas simétricas.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL seco se pesan 200 mg de la anilina deseada, se coloca un refrigerante en posición de reflujo cerrado con un tapón septum, se adicionan 3 mL de etanol y se cierra el sistema. Se agita la mezcla con ayuda de agitación magnética hasta homogenizar por completo y se coloca dentro de un baño de hielo hasta que la mezcla tenga una temperatura de 0-2 °C.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL perfectamente seco, se pesan 1.1 equivalentes de bromuro de cianógeno, se tapa la boca del matraz con un tapón de goma y se coloca sobre un baño de hielo. Se adicionan 2 mL de etanol, se agita el matraz hasta disolver perfectamente el sólido teniendo cuidado de los gases generados. Esta mezcla se adiciona gota a gota al matraz que contiene la anilina, la adición es exotérmica.

Al término de la adición, se purga el sistema con nitrógeno gaseoso y la mezcla se calienta hasta reflujo por 15-20 minutos (~85 °C). Posteriormente se evapora el disolvente de la mezcla mediante evaporación por calentamiento en canastilla y se deja enfriar hasta obtener un sólido de consistencia viscosa. Se calientan 10 mL de etanol y se adicionan al sólido hasta disolverlo por completo, se calienta a ebullición la mezcla con carbón activado y se filtra sobre celita. Al enfriarse la mezcla se adicionan aproximadamente 10-14



mL de NaOH (1M). El sólido precipitado se aísla por filtración al vacío y se recristaliza de etanol/ agua.

6.1.1 Síntesis de N,N'-Bis-(bifenil)guanidina

Se obtienen 99.69 mg (43.9% rendimiento) de ojuelas blancas con un $p_{f_{exp}}$: 143-145 °C.

IR (pastilla KBr): 3452, 3380, 3056, 1878, 1639, 1585, 1354 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 211 (5), 194 (10), 118 (26), 93 (100), 77 (24), 65 (9)

RMN 1H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 5.04 (s, 3H, NH), 6.88-6.90 (m, 2H, $J_m=5.99$ Hz, H-Ar), 7.20-7.25 (t, 3H, $J_o=8.99$ Hz, $J_m=5.99$ Hz, H-Ar)

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 124.48, 132.52, 151.92

6.1.2 Síntesis de N,N'-Bis-(2-clorofenil)guanidina

Se obtienen 118.85 mg (54.3% rendimiento) de ojuelas plateadas con un $p_{f_{exp}}$: 166-167 °C.

IR (pastilla KBr): 3460, 3358, 3116, 1955, 1634, 1576, 1358, 737 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 281 (5), 280 (2), 279 (8), 244 (15), 152 (36), 127 (100)

RMN 1H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 5.70 (s, 3H, NH), 6.90-6.95 (td, 1H, $J_o=8.99$ Hz, $J_m=5.99$ Hz, H-Ar), 7.19-7.24 (t, 1H, $J_o=8.99$ Hz, $J_m=5.99$ Hz, H-Ar), 7.38-7.41 (d, 1H, $J_o=8.99$ Hz, H-Ar), 7.65 (s, 1H, H-Ar)

RMN ^{13}C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 122.15, 127.27, 129.09, 148.09

6.1.3 Síntesis de N,N'-Bis-(3-clorofenil)guanidina

Se obtienen 184.4 mg (84.3% rendimiento) de agujas blancas largas de aspecto similar al algodón con un $p_{f_{exp}}$: 146-147 °C.

IR (pastilla KBr): 3005, 2055, 1673, 1575, 1365, 830, 754 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 281 (8), 280 (4), 279 (12), 244 (1), 152 (18), 127 (100)

RMN 1H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 5.39 (s, 3H, NH), 6.91-6.94 (d, 2H, $J_o=8.99$ Hz, H-Ar), 7.05 (m, 1H, H-Ar), 7.21-7.27 (t, 1H, $J_o=8.99$ Hz, H-Ar).

RMN ^{13}C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 120.48, 130.17, 133.12, 148.49

6.1.4 Síntesis de N,N'-Bis-(4-clorofenil)guanidina

Se obtienen 147.5 mg (33.6% rendimiento) de agujas blancas con un $p_{f_{exp}}$: 138-140 °C.



IR (pastilla KBr): 3472, 3397, 3054, 1886, 1643, 1525, 1353, 824 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 281 (4), 280 (2), 279 (8), 262 (8), 152 (24), 127 (100)

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 5.2 (s, 3H, NH), 6.98-7.24 (dd, 4H, $J_o=8.99$ Hz, H-Ar)

RMN ^{13}C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 124.09, 128.48, 129.4, 149.58

6.1.5 Síntesis de N,N'-Bis-(2-metilfenil)guanidina

Se obtienen 175.3 mg (79.2% rendimiento) de cristales blancos que al ser calentados a 163-165°C forma agujas largas y funde posteriormente a 180°C. pf_{exp} : 180 °C.

IR (pastilla KBr): 3443, 3389, 3018, 1648, 1503, 1350, 751 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 240 (2), 239 (14), 222 (12), 132 (30), 107 (100), 91 (14), 77 (20)

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 2.19 (s, 3H, CH_3), 5.11 (s, 3H, NH), 6.81-7.14 (m, 4H, H-Ar)

RMN ^{13}C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 18.02, 121.13, 121.72, 126.05, 128.48, 129.93, 147.58

6.1.6 Síntesis de N,N'-Bis-(3-metoxifenil)guanidina

Se obtienen 150.9 mg (68.5% rendimiento) de sólido color café claro con un pf_{exp} : 161-163 °C.

IR (pastilla KBr): 3471, 3356, 3069, 1664, 1582, 1431, 784, 698 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 271 (30), 254 (14), 148 (18), 123 (100)

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 3.7 (s, 3H, OCH_3), 5.09 (s, 3H, NH), 6.44-6.47 (m, 2H, $J_o=8.99$ Hz, $J_m=5.99$ Hz, H-Ar), 6.72 (s, 1H, H-Ar), 7.09-7.14 (t, 1H, $J_o=8.99$ Hz, $J_m=5.99$ Hz, H-Ar)

RMN ^{13}C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 54.74, 106.2, 112.7, 129.27, 147.99, 159.76

6.1.7 Síntesis de N,N'-Bis-(4-metoxifenil)guanidina

Se obtienen 183.8 mg (83.4% rendimiento) de sólido color azul claro con un pf_{exp} : 142-143 °C.

IR (pastilla KBr): 3461, 3362, 3030, 1871, 1632, 1501, 1441, 826 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 271 (12), 254 (14), 239 (16), 133 (32), 123 (98), 108 (100)

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 2.13 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (s, 3H, NH), 6.94-6.96 (dd, 4H, $J_o=8.99$ Hz, H-Ar)



RMN ¹³C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 18.66, 19.64, 127.97, 129.64, 136.05, 148.16

6.1.8 Síntesis de N,N'-Bis-(3,4-dimetilfenil)guanidina

Se obtienen 191.7 mg (86.9% rendimiento) de cristales finos color café claro con un pf_{exp} : 144-146 °C.

IR (pastilla KBr): 3465, 3382, 3061, 1639, 1524, 1448, 798, 837 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 267 (18), 250 (10), 121 (100), 120 (38), 91 (10)

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 4.87 (s, 3H, NH), 6.94-7.81 (m, 3H, H-Ar)

RMN ¹³C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 18.66, 19.64, 127.97, 129.64, 136.05, 148.16

6.1.9 Síntesis de N,N'-Bis-(2,3-dimetilfenil)guanidina

Se obtienen 166.1 mg (75.3% rendimiento) de un sólido blanco como talco con un pf_{exp} : 216-218 °C.

IR (pastilla KBr): 3442, 3380, 3055, 1644, 1504, 1464, 755, 707 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 267 (12), 252 (6), 121 (100), 120 (30), 106 (52)

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 4.91 (s, 3H, NH), 6.77 (d, 2H, $J_m=5.99$ Hz, H-Ar), 6.92-6.97 (t, 1H, $J_o=8.99$ Hz, $J_m=5.99$ Hz, H-Ar)

RMN ¹³C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 13.74, 20.36, 120.6, 123.35, 128.12, 136.4, 148.15

6.1.10 Síntesis de N,N'-Bis-(2,4-diclorofenil)guanidina

Se obtienen 10 mg (5.1% rendimiento) de ojuelas blancas con un pf_{exp} : 207-208 °C.

IR (pastilla KBr): 3478, 3372, 3079, 1637, 1533, 1469, 865, 820 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 351 (4), 350 (1), 349 (6), 332 (6), 186 (34), 163(62), 161(100)

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 4.99 (s, 3H, NH), 6.98-7.30 (m, 3H, H-Ar)

RMN ¹³C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 126.92, 128.39, 148.52

6.1.11 Síntesis de N,N'-Bis-(3,5-diclorofenil)guanidina

Se obtienen 72.1 mg (33.5% rendimiento) de un sólido blanco de apariencia similar al algodón con un pf_{exp} : 156-157 °C.



IR (pastilla KBr): 3401, 3302, 3075, 1643, 1523, 1445, 800, 650 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 351 (10), 350 (4), 349 (20), 332 (12), 186 (24), 163(56), 161(100)

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO/ CDCl_3 , referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 5.66 (s, 3H, NH), 7.03 (s, 3H, H-Ar)

RMN ^{13}C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 120.06, 133.87, 148.85

6.1.12 Síntesis de N,N'-Bis-(4-cloro-2-metilfenil)guanidina

Se obtienen 100.1 mg (46.2% rendimiento) de ojuelas aperladas con un pf_{exp} : 204-205 $^{\circ}\text{C}$.

IR (pastilla KBr): 3487, 3375, 3101, 1628, 1539, 1476, 873, 799 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 310 (4), 309 (16), 308 (6), 291 (2), 167 (12), 143 (32), 141(100)

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 2.16 (s, 3H, CH_3), 3.37 (s, 3H, NH), 5.32 (s, 1H, NH), 7.08-7.18 (m, 3H, H-Ar)

RMN ^{13}C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 17.80, 123.16, 124.72, 125.78, 129.37, 147.96

6.1.13 Síntesis de N,N'-Bis-(4-bromo-2-metilfenil)guanidina

Se obtienen 190.5 mg (89.2% rendimiento) de ojuelas aperladas con un pf_{exp} : 215-217 $^{\circ}\text{C}$.

IR (pastilla KBr): 3483, 3368, 3097, 1706, 1630, 1541, 1473, 834, 797 cm^{-1}

EM-ID (m/z): 399 (4), 398 (4), 397 (10), 380 (3), 211 (7), 185 (100), 90 (52)

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO, referencia interna $\delta=299.7$ MHz): 2.16 (s, 3H, CH_3), 3.36 (s, 2H, NH), 5.34 (s, 1H, NH), 7.23-7.31 (m, 3H, H-Ar)

RMN ^{13}C (DMSO, referencia interna $\delta=75.3$ MHz): 17.73, 112.74, 123.51, 128.68, 132.18, 147.78



Capítulo 7. Conclusiones

De acuerdo con los resultados y experiencias obtenidas a lo largo del presente trabajo, se puede concluir lo siguiente:

- 1- El método A para obtener guanidinas asimétricas no resulta tan eficiente comparado con el método B para obtener guanidinas simétricas pues este último, además de reducir el tiempo y las condiciones de reacción, es más económico pues no requiere de reactivos adicionales ni disolventes especiales.
- 2- En general, se puede observar que la influencia del anillo sustituyente en las anilinas así como la posición dentro de éste en él, interfieren directamente en las condiciones de reacción así como en la reactividad y las propiedades fisicoquímicas de las materias primas y los productos obtenidos y por lo tanto en el rendimiento del producto final.
- 3- Debido a que las pruebas biológicas no se han concluido, no se puede saber con certeza que estos compuestos puedan funcionar como ixodicidas. Sin embargo, se puede ver que las guanidinas obtenidas en este trabajo si poseen estabilidad, pues a pesar del tiempo no se observa descomposición por lo que se puede decir que si son menos electrofílicas que el amitraz, pues se sabe que éste sin lo cuidados básicos, se descompone casi por completo al cabo de dos semanas.
- 4- De manera general se cumplen los objetivos planteados al inicio del trabajo que ahora se termina. Sin embargo, no está de más llevar a cabo una reflexión seria y a conciencia de la problemática de fondo en el caso del control de la garrapata *Boophilus microplus* y otras especies mediante el uso de compuestos químicos como los aquí planteados, y que estos llegasen a tener una acción real contra dicho parásito y así poder controlarlo de manera más eficiente que con otro tipo de medios.



Capítulo 8. Referencias

- [1] Jorge L. Nuñez, Mario E. Muños Cabañas, Horacio L. Moltedo. ***Boophilus microplus: La garrapata común del ganado vacuno.*** Hemisferio Sur, Argentina **1982**.
- [2] Herman, Mauricio B. ***Ganadería Tropical.*** 3ª Edición, El Ateneo, Argentina. **1982**, 330- 332.
- [3] Renteria Santos, Pedro. ***Evaluación de un Piretroide Decametrina en Ganado Naturalmente Infestado con Garrapatas y en Pruebas de Laboratorio.*** Tesis de Licenciatura, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Guadalajara, **1983**, 3- 9, 45- 50.
- [4] ***Memorias. Segundo Simposium Sobre Enfermedades que Afectan a los Bovinos en el Sistema Vaca/ Becerro.*** Unión Ganadera Regional de Nuevo León, México. 17 y 18 de Mayo de **2005**.
- [5] Soneshine, Daniel E. ***Biology of Ticks, Vol 1.*** Oxford University Press, United States **1991**. 3- 19, 51- 61, 329- 330.
- [6] ***Diario Oficial de la Nación.*** Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-ZOO-1993, *Requisitos de Efectividad Biológica para los Ixodíctidas de uso en Bovinos y Método de Prueba*, México **1998**.
- [7] ***Diario Oficial de la Nación.*** Norma Oficial Mexicana NOM-019-ZOO-1994, *Campaña Nacional Contra la Garrapata Boophilus ssp*, México **1995**.



[8] De la Rosa Avila, Noe. ***Contribución al estudio Fitoquímico de Solanum vervascifolium.*** Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, México **2008**.

[9] García Bustamante, Alfredo. ***Situación Actual de la Campaña Nacional Contra la Garrapata en México. IV Seminario Internacional de Parasitología Animal. Control de la Resistencia en Garrapatas y Moscas de Importancia Veterinaria y Enfermedades que Transmiten.*** 20- 22 de Octubre, Puerto Vallarta, Jalisco, México **1999**, 47- 49.

[10] Castellanos Hurtado, José Luis. ***Comité de Enfermedades Parasitarias. Manejo de la Resistencia de las Garrapatas Boophilus microplus Hacia los Ixodicidas en México.***

[11] Hernández A, Fernando. ***El Manejo Integrado en el Control de Garrapatas.*** Hoet, A.E. Bioseguridad para el rebaño en: Manual de Ganadería Doble Propósito. C. González- Stagnaro, E. Soto Belloso (eds). Ediciones Astro Data, S. A. Maracaibo, Venezuela. VIII(I): 283-290. **2005**, 384- 391.

[12] Tapia Pérez, Graciela Guadalupe. ***Un Modelo para Predecir el Tiempo que tarda en desarrollarse la resistencia de las Garrapatas Boophilus microplus a los Acaricidas.*** Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, México **2004**, 12- 14.

[13] ***Ectoparasitosis.*** Universidad de Chile, 2004.

Versión electrónica:

http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/CDA/mon_vet_simple/0,1420,SCID%253D9312%2526ISID%253D450%2526PRT%253D9183,00.html



[14] Bloomquist, Jeffrey R. Instituto Politécnico y Universidad del Estado de Virginia, Blacksburg Virginia, 1996. Versión en español 2003.

Versión electrónica:

<http://www.ipmworld.umn.edu/WebUsage/VisitDetail.html>

[15] Bravo, Maribel; Coronado, Alfredo; Henríquez, Humberto. ***Zootecnia Tropical* 2008**, 26(1), 35- 40. 2008.

[16] Urbaneja Guzman, Mario. Rev. Fac. Agron. (Maracay), XII (1-2), 165- 202. **1988**. Versión electrónica:

http://www.redpav.avepagro.org.ve/fagro/v12_12/v122m012.html

[17] Esquivel Villarruel, Julio Cesar. ***Liberación Controlada de Ixodidas de uso Veterinario. Aspectos Tecnológicos***. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, México **2007**, 32- 57.

[18] Huerta Paniagua, R.A.; Rodríguez Hernández, C.; Villagómez Cortés, J.A.S. ***Evaluación de la Actividad del Cundeamor (Momordica charantia L.) (Cucurbitaceae) sobre Boophilus microplus (Canestrini)***. IV Seminario Internacional de Parasitología Animal. Control de la Resistencia en Garrapatas y Moscas de Importancia Veterinaria y Enfermedades que Transmiten. 20- 22 de Octubre, Puerto Vallarta, Jalisco. México **1999**, 120.

[19] Aguilar Tipacamú, Gabriela. ***Boophilus microplus: Herencia de la resitencia a los Piretroides y la Mutación kdr en el Gen del Canal de Na***. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, México **2008**, 1- 21.



[20] Céspedes Soberanes, Noé; Santamaría Vargas, Minerva; Fragoso Sánchez, Hugo; García Vázquez, Zeferino. *Tec. Pecu. Méx.* **2002**, 40(1): 81- 92.

[21] Céspedes Soberanes, Noé; Rosario Cruz, Rodrigo; Santamaría Vargas, Minerva; García Vázquez, Zeferino. *Tec. Pecu. Méx.* **2005**, 43(2): 239- 246.

[22] Fessenden, Ralph J; Fessenden, Joan S. *Química Orgánica*. Grupo Editorial Iberoamerica, México **1982**.

[23] Morrison, Robert T; Boyd, Robert N. *Química Orgánica*. 5^a Edición, Pearson-Addison Wesley, México **1998**.

[24] **Guanidina**

<http://en.wikipedia.org/wiki/guanidine>

[25] **Guanidinium thiocyanate**

http://en.wikipedia.org/wiki/Guanidinium_thiocyanate

[26] Lawrence J. Wilson, Sean R. Klopfenstein, and Min Li. *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 3999- 4002.

[27] Achyuta N. Acharya, John M. Ostresh, and Richard A. Houghten. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 578- 589.

[28] Alan R. Katritzky, Boris V. Rogovoy, Christophe Chassaing, and Vladimir Vvedensky. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8080- 8082.

[29] Armin Buschauer. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1963- 1970.



- [30] Han-Zhong Zhang, Candace Crogan-Grundy, Chris May, John Drewe, Ben Tseng and Sui Xiong Cai. *Bioorg. & Med. Chem.* **17** (2009), 2852–2858
- [31] David H. Drewry, Samuel W. Gerritz, and James A. Linn. *Tetrahedron Letters*, **1997**, *19*, 3377- 3380.
- [32] Cynthia A. Marianoff, Robin C. Stanzione, James N. Plampin, and John E. Mills. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1882- 1884.
- [33] Silvio Cunha, Maísa B. Costa, Hamilton B. Napolitano, Carlito Lariucci, and Ivo Vencato. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1671- 1675.
- [34] Yaw Fui Yong, Jennifer A. Kowalski, Jason C. Thoen, and Mark A. Lipton. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 53- 56.
- [35] Lain-Yen Hu, Junqing Guo, Sharad S. Magar, James B. Fisher, Kathleen J. Burke-Howie and Graham J. Durant. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4281- 4289.
- [36] N. Laxma Reddy, Lain-Yen Hu, Ronald E. Cotter, James E. Fisher, Wen Jee Wong, Robert N. McBurney, Eckard Weber, Darren L. Holmes, Scott T. Wong, Rajendra Prasad and John F. W. Keana. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 260- 267.
- [37] Michael W. Scherz, Michelle Fialeix, James B. Fischer, N. Laxma Reddy, Alfred C. Server, Mark S. Sonders, Barbara C. Tester, Eckard Weber, Scott T. Wong and John F. W. Keana. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2421- 2429.



[38] James G. Speight Ph. D. *Lange's Handbook of Chemistry*. McGraw Hill 16^a edition, United States, 2005.

[39] David R. Lide Ph. D. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press, United States, 1999.

[40] **SIGMA-ALDRICH 4-DMAP (4-Dimethylaminopyridine)**

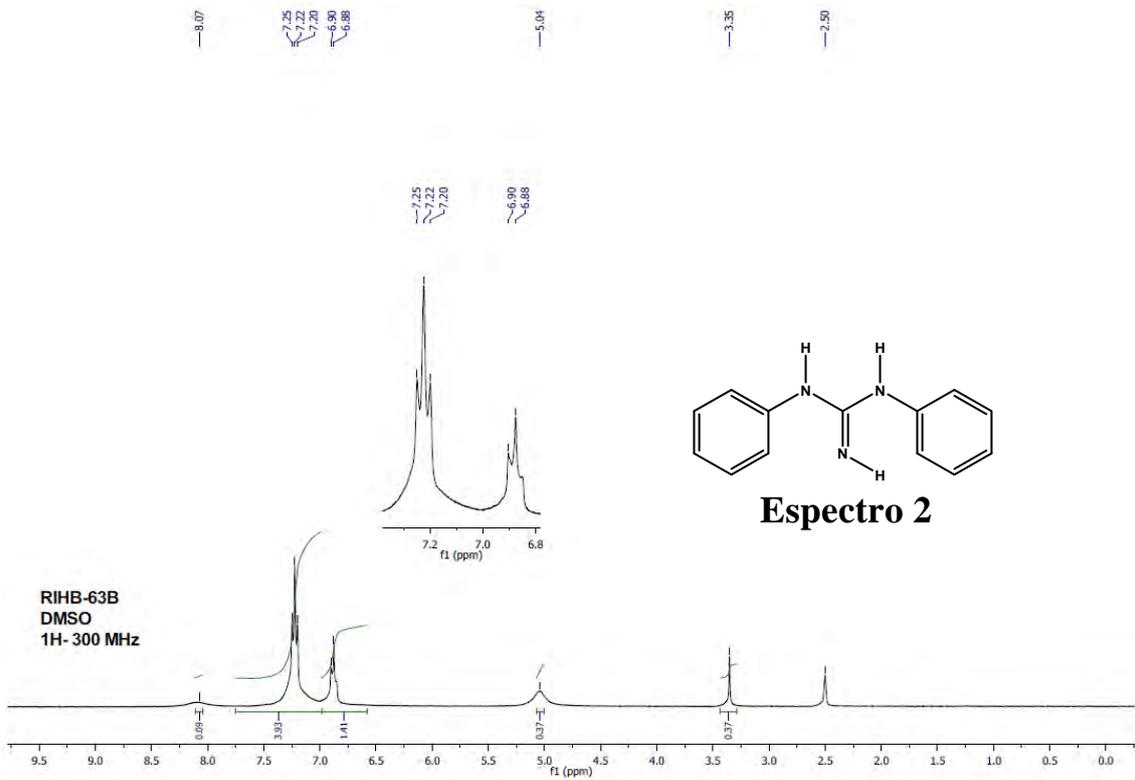
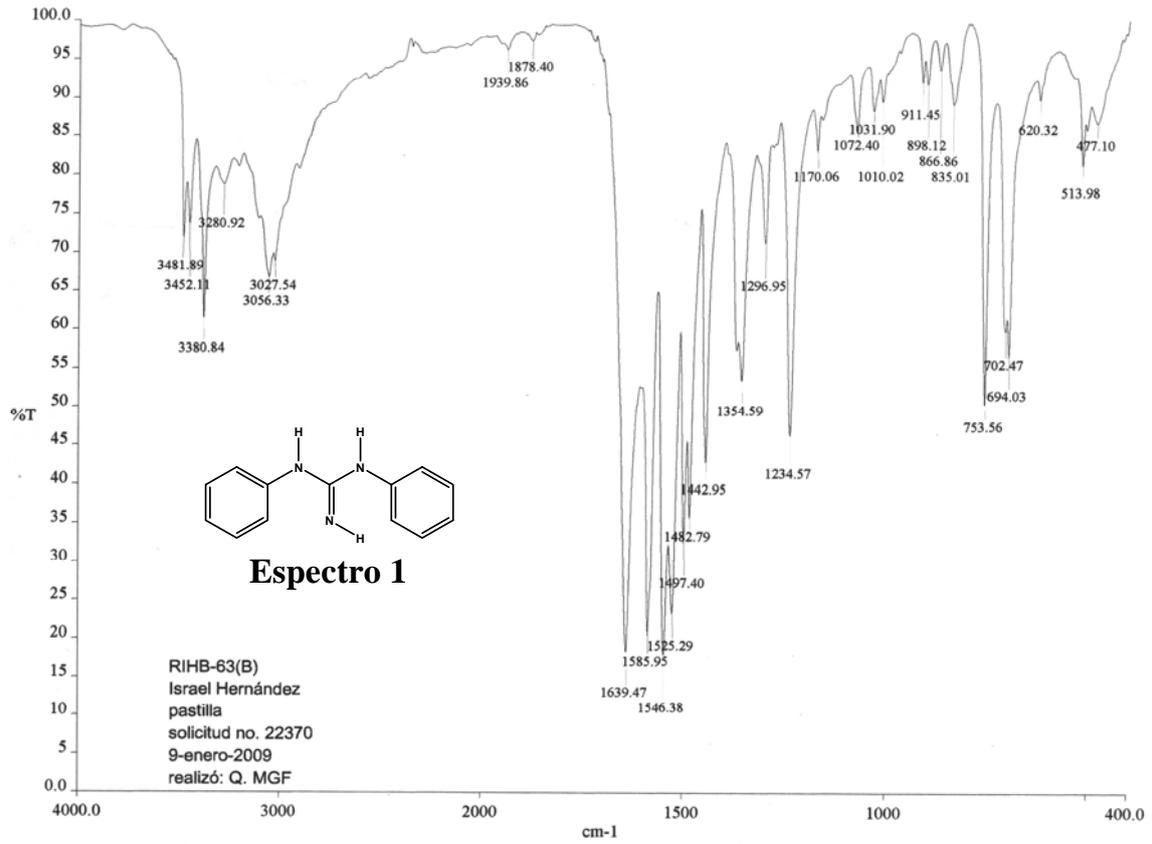
Versión electrónica:

http://www.sigmaaldrich.com.cn/etc/medialib/docs/Aldrich/Bulletin/al_techbull_al114.Par.0001.File.tmp/al_techbull_al114.pdf

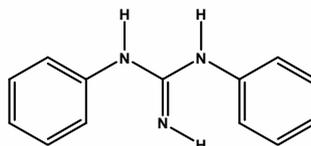
[41] Wakselman, M.; Guibé-Jampel, E.; Raoult, A.; Busse, W.D. *Chem. Commun.* **1976**, 21.



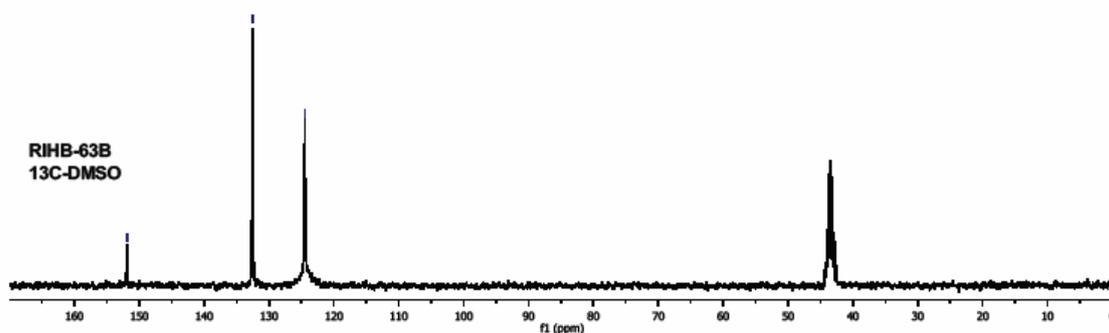
Capítulo 9. Espectroscopia



151.92
132.52
124.48



Espectro 3



D:\Xcalibur\data\USA\ND\OT2446_1

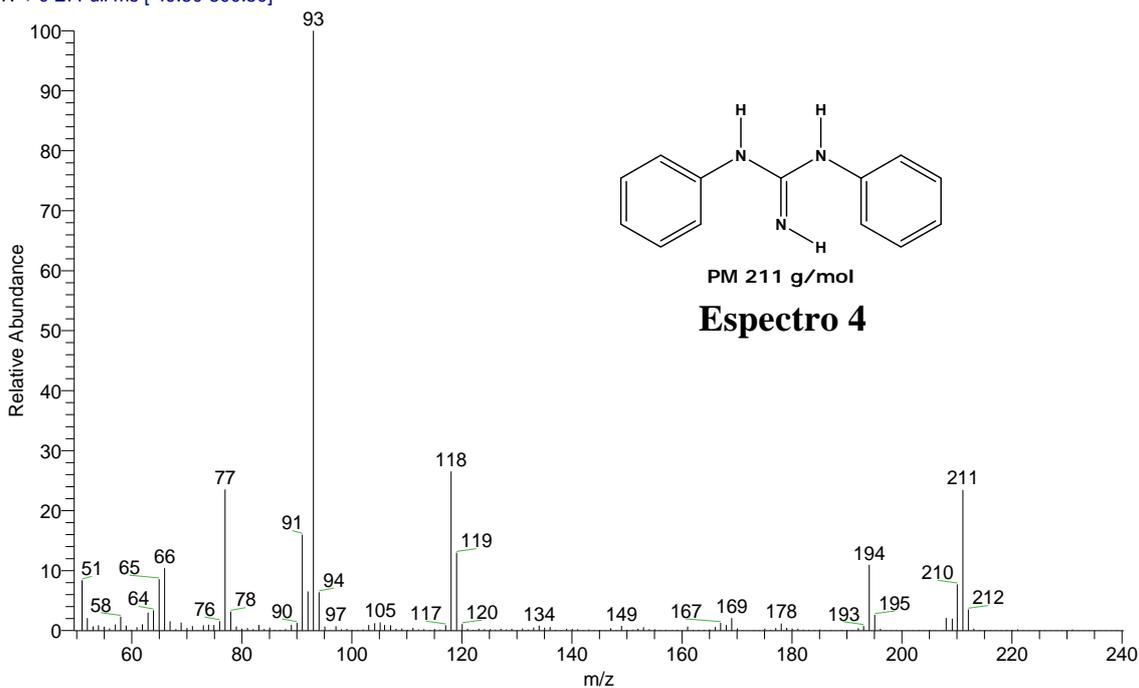
1/16/2009 6:10:06 PM

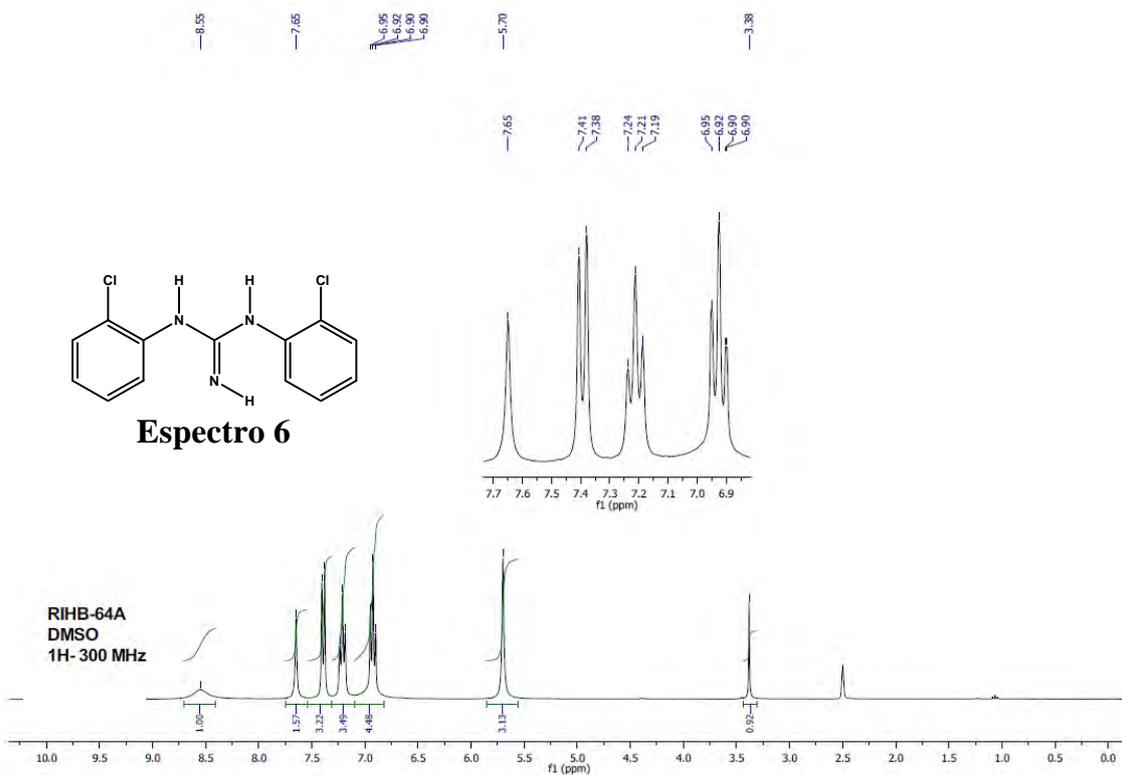
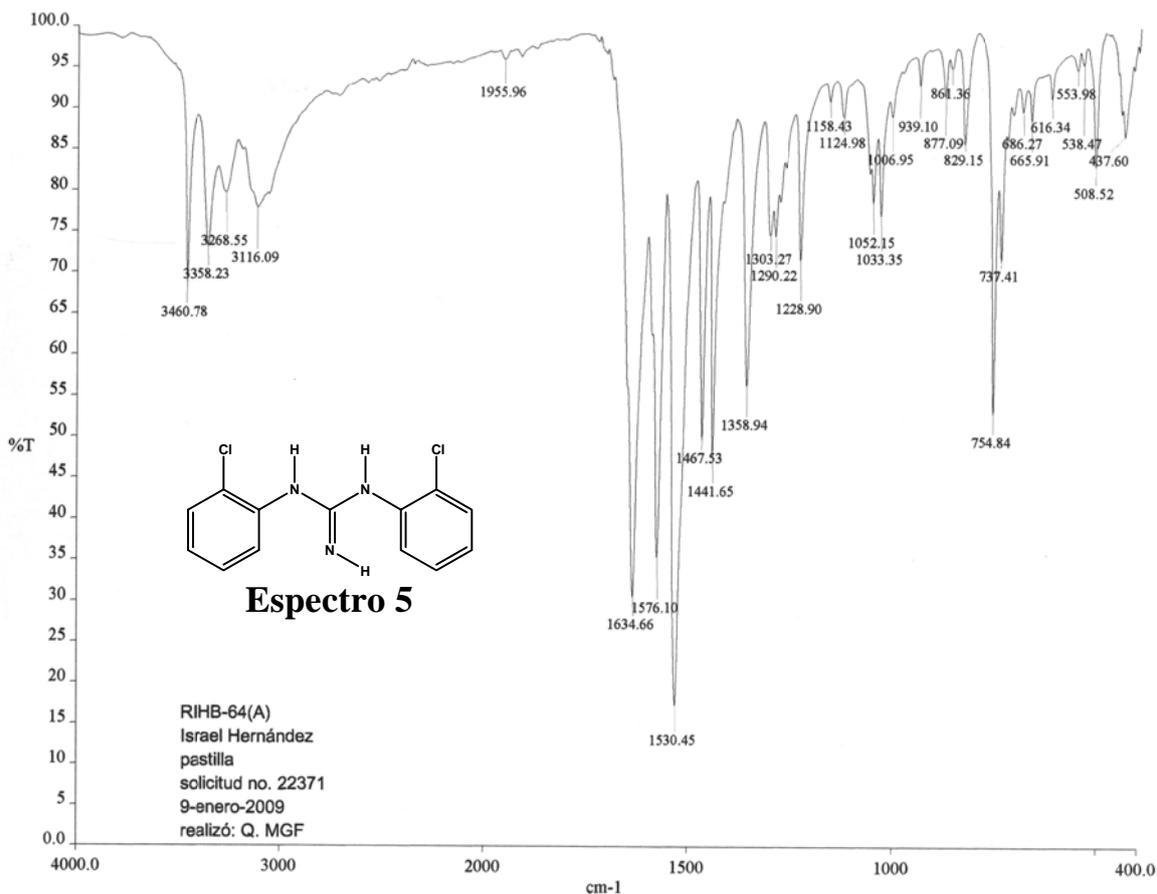
RIHB-63B

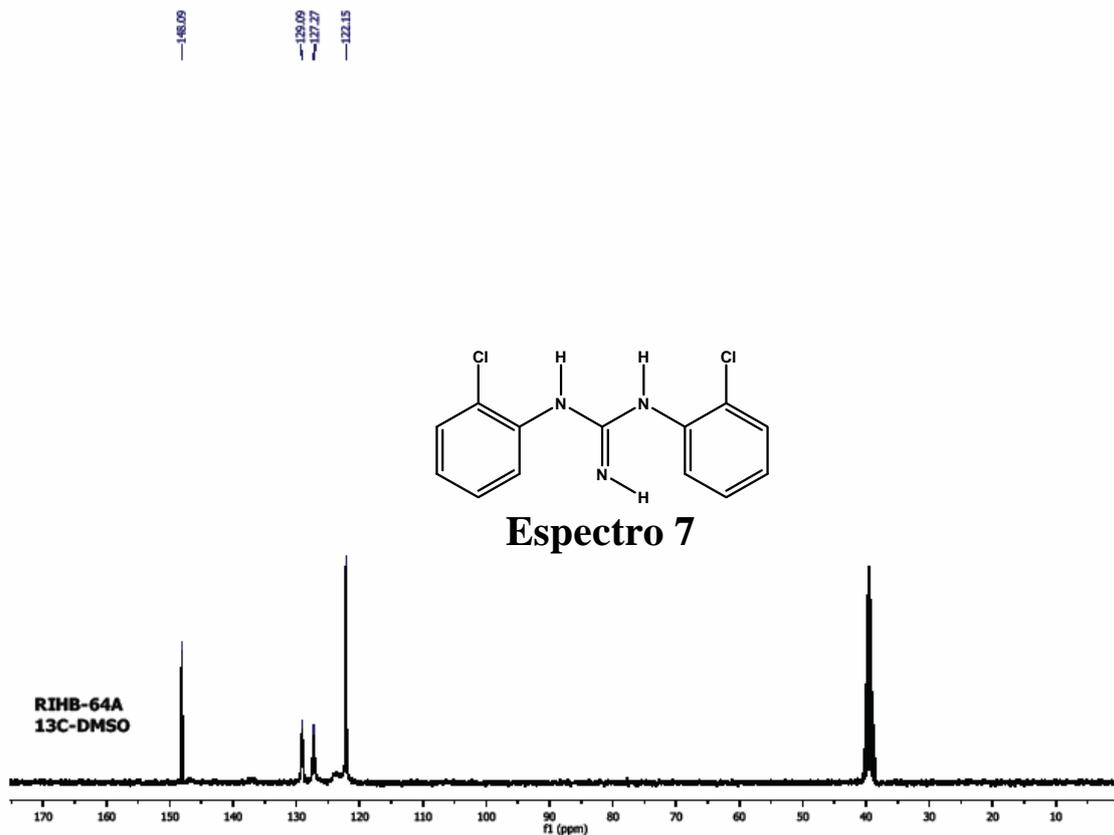
szComment

OT2446_1 #7-10 RT: 1.23-1.85 AV: 4 SB: 4 3.08-3.69 NL: 4.24E7

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





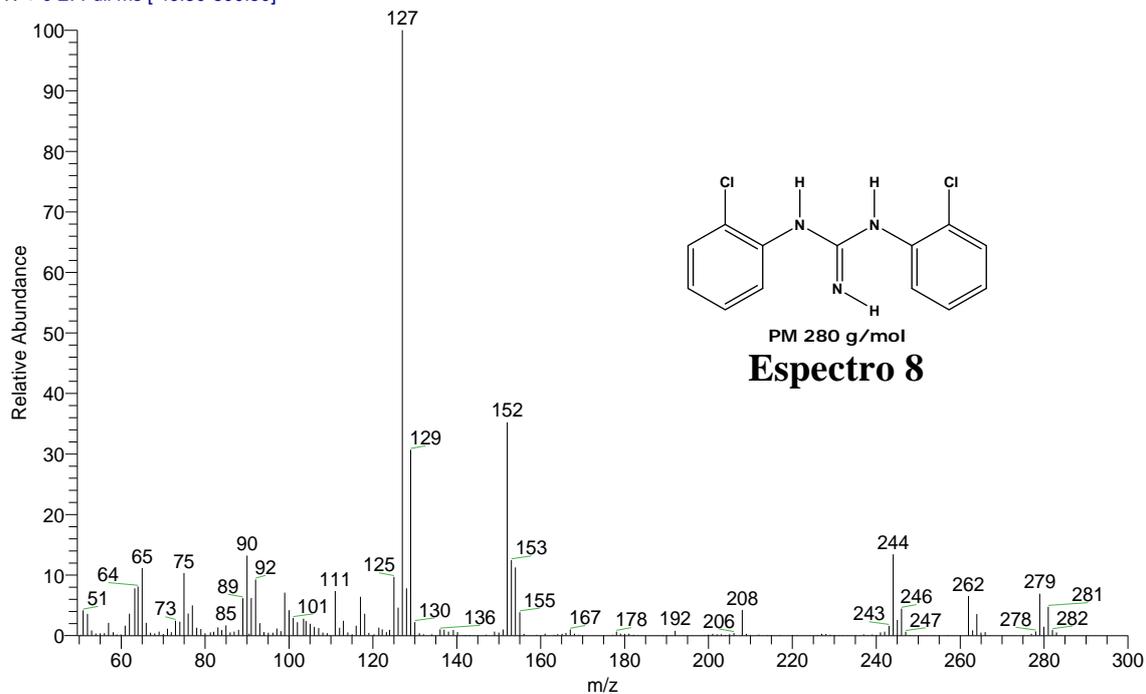


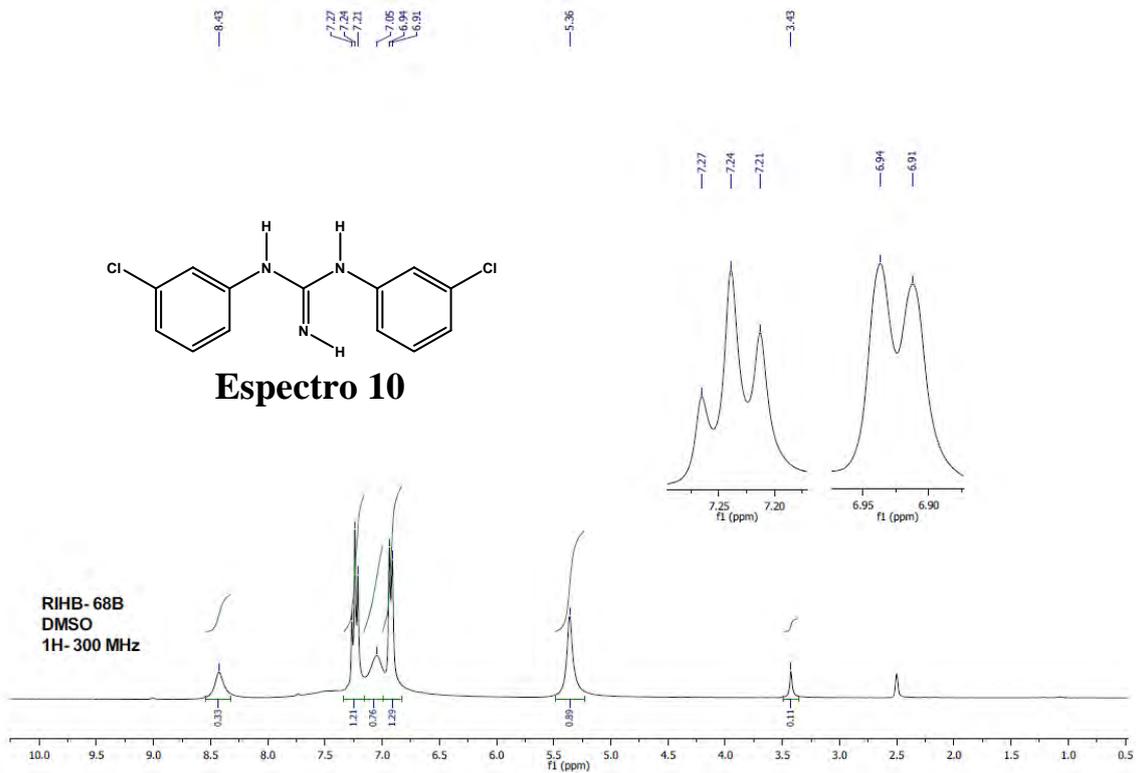
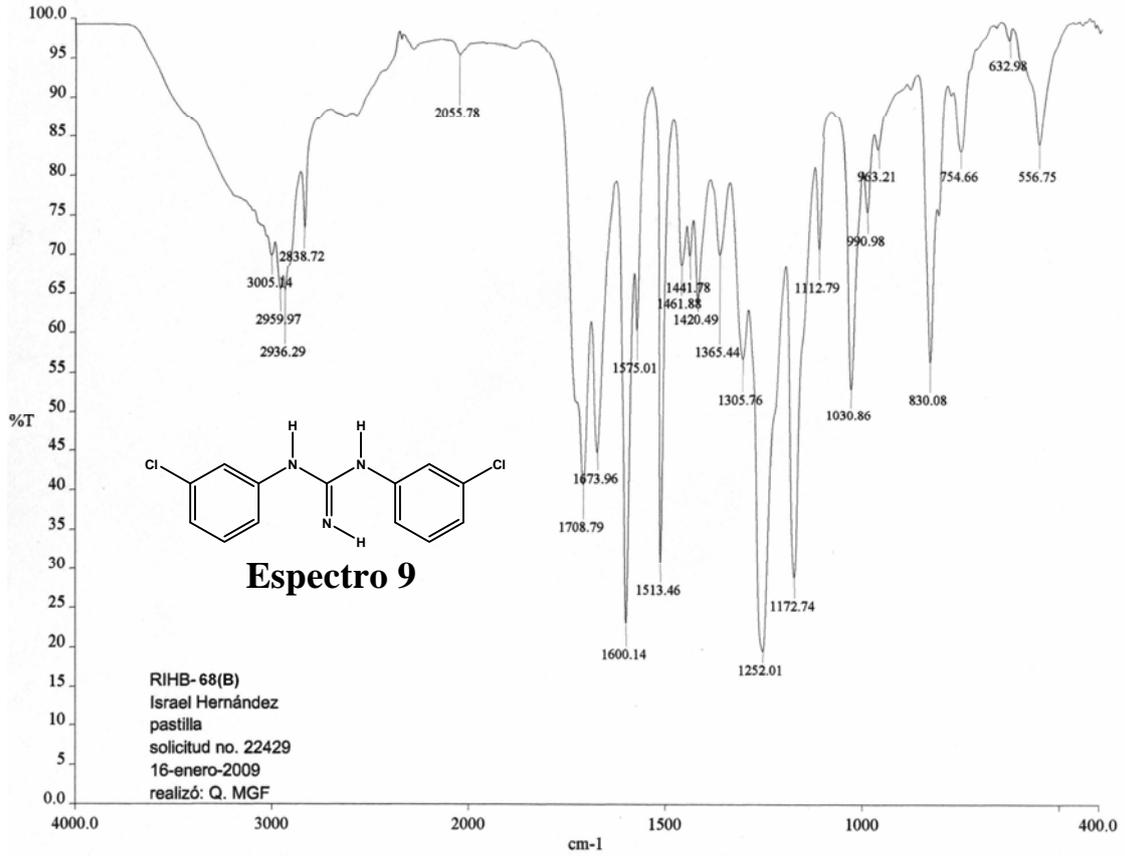
D:\Xcalibur\data\USA\ND\OT2447_2
szComment

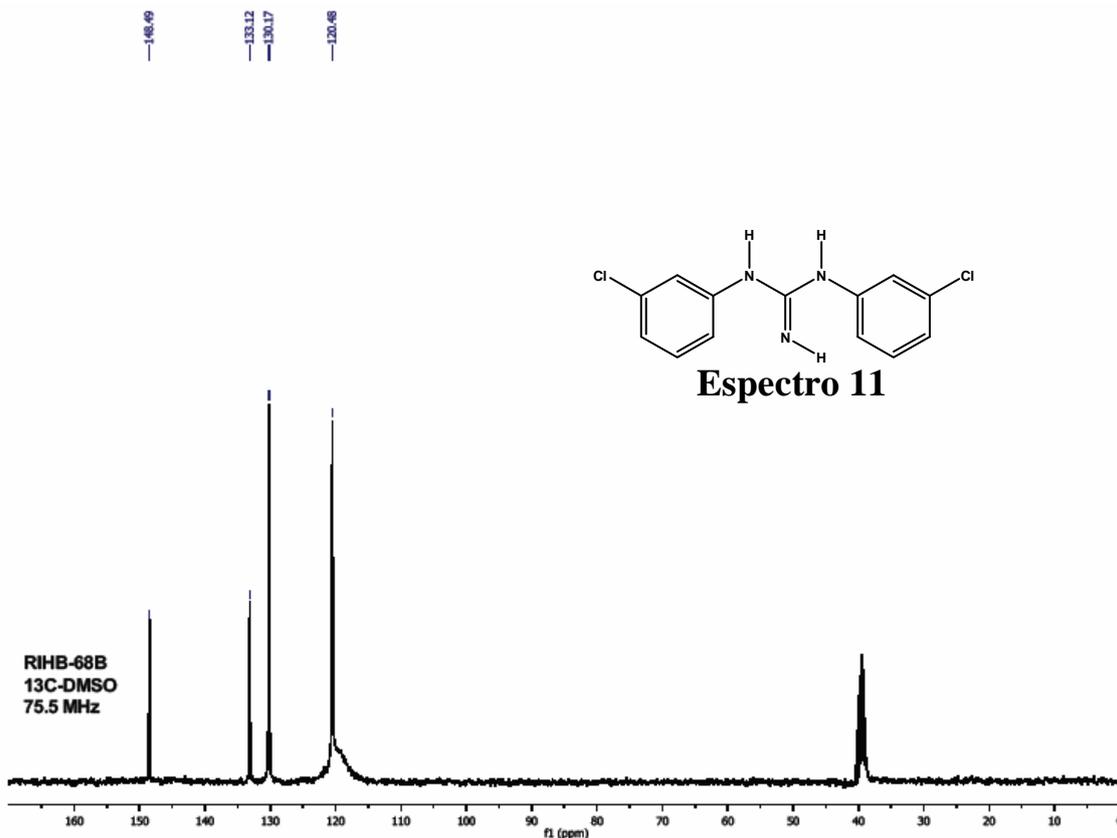
1/16/2009 6:24:22 PM

RIHB-64A

OT2447_2 #1 RT: 0.00 AV: 1 SB: 2 2.46-2.67 NL: 9.27E6
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]





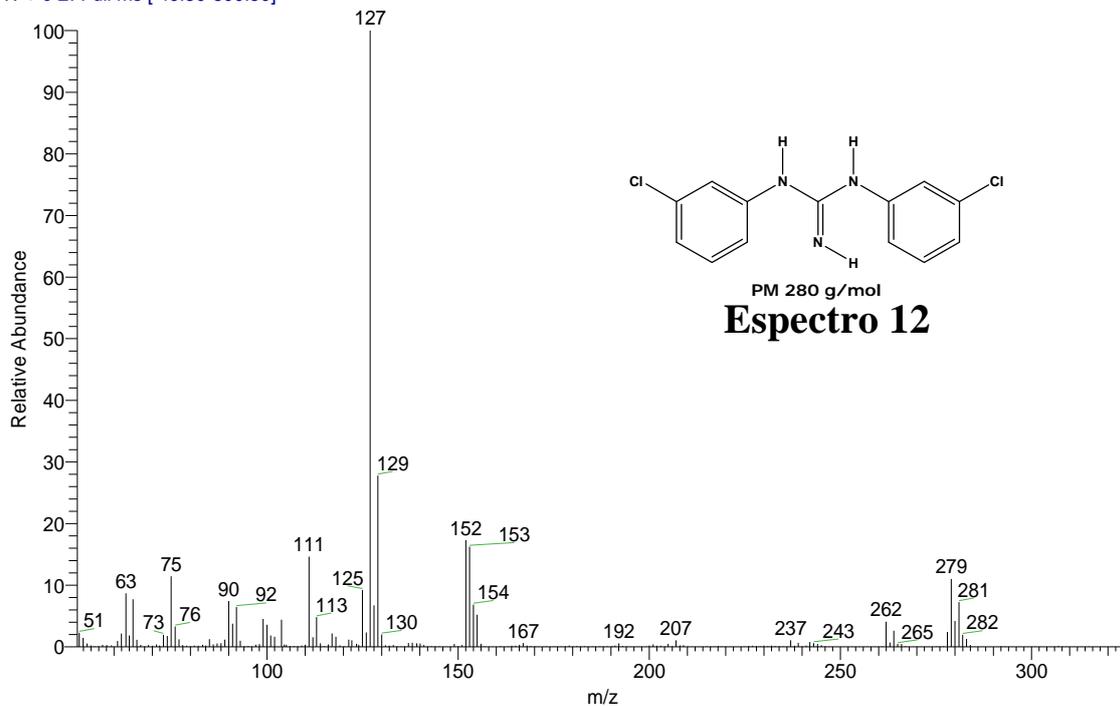


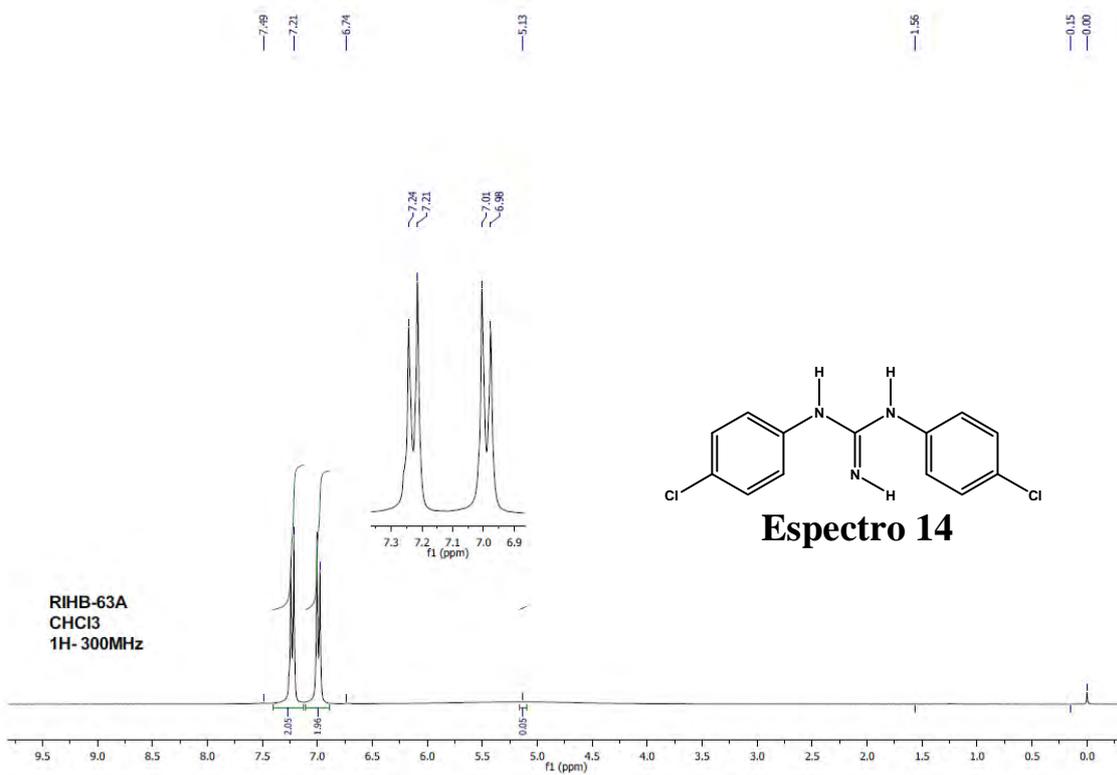
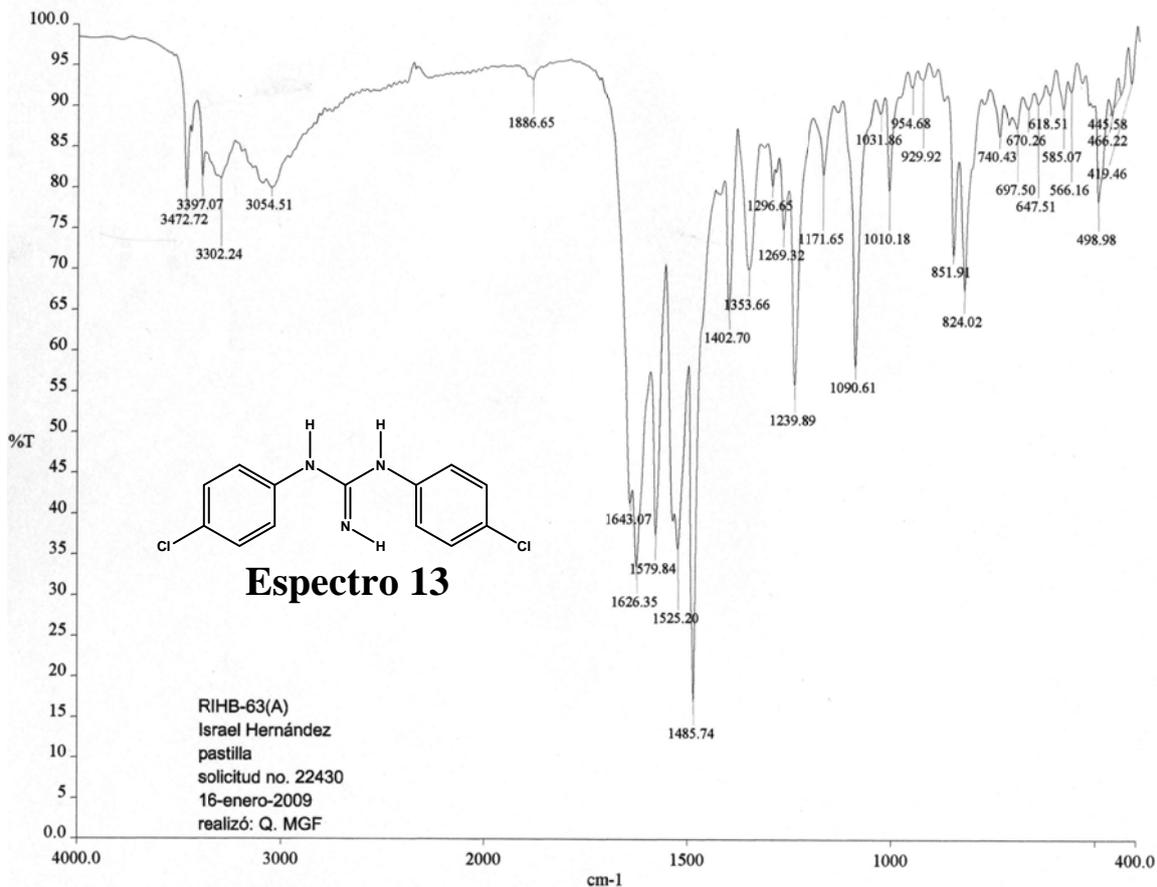
D:\Xcalibur\data\USA\DOT2499_1
szComment

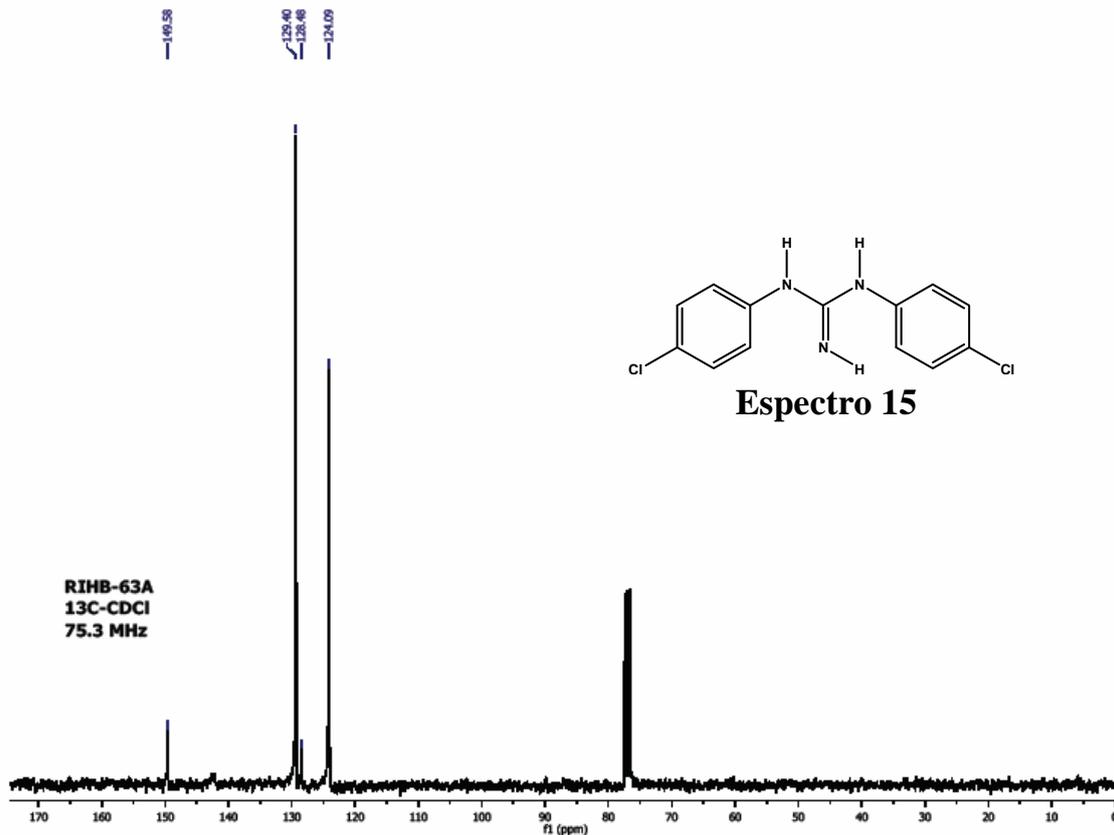
1/22/2009 7:00:26 PM

RIHB-68(B)

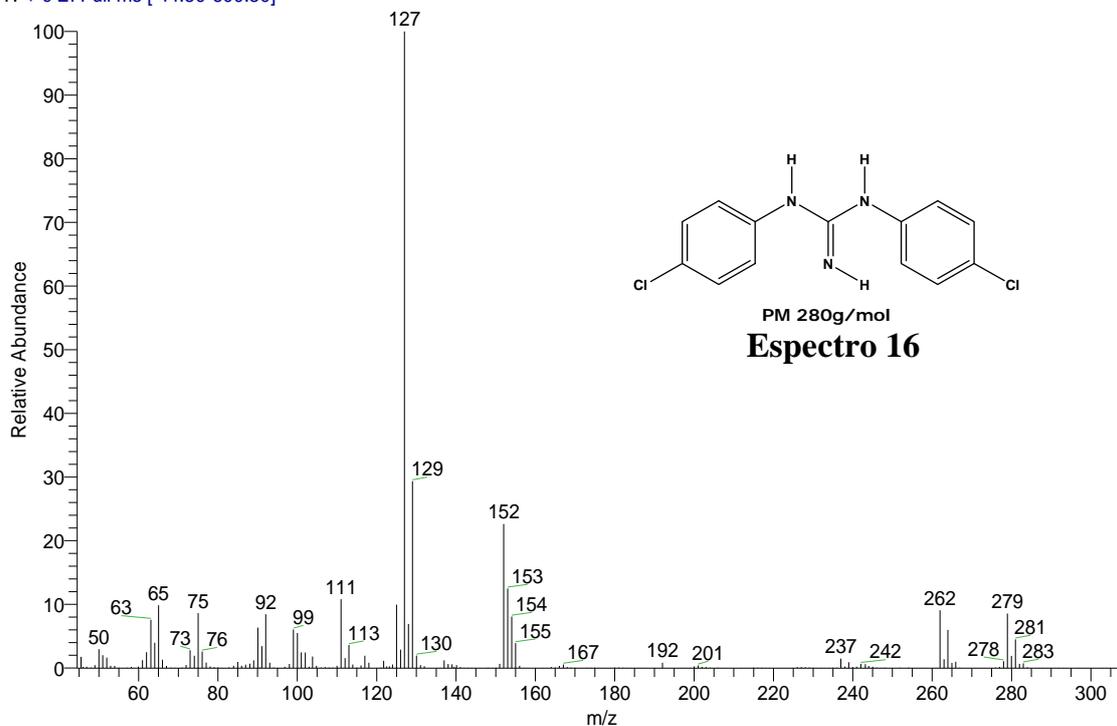
OT2499_1 #10-11 RT: 1.85-2.05 AV: 2 SB: 9 2.46-4.10 NL: 4.23E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

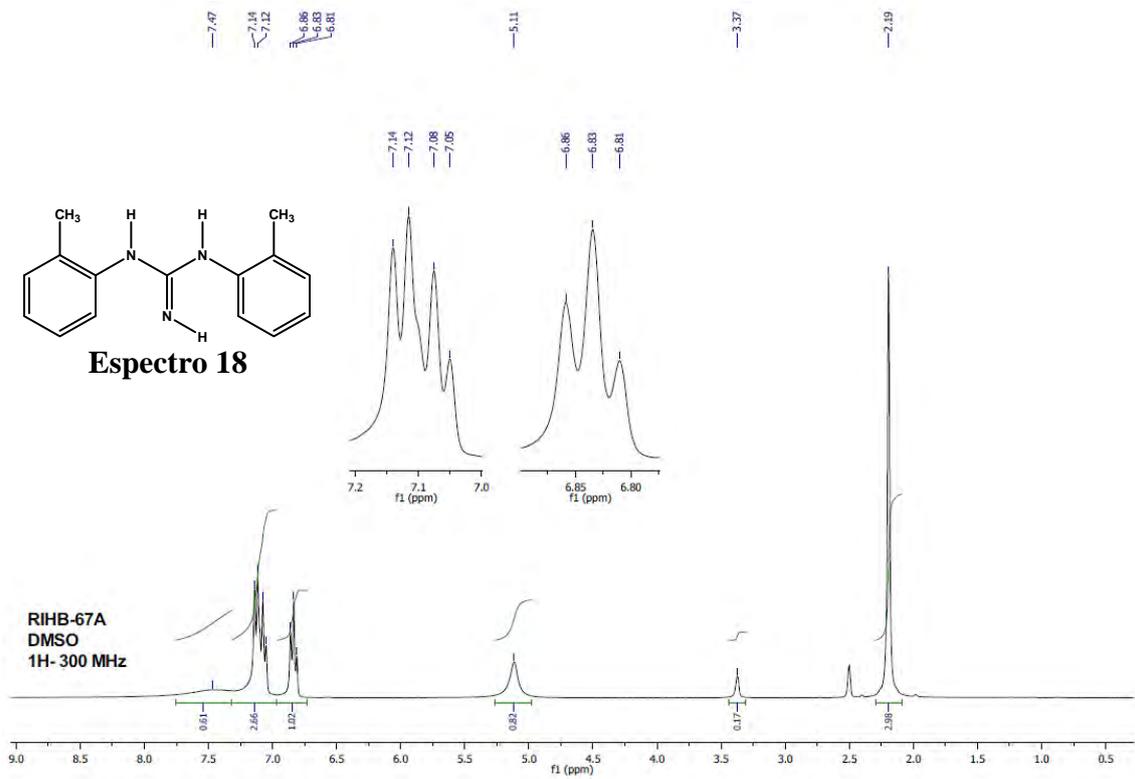
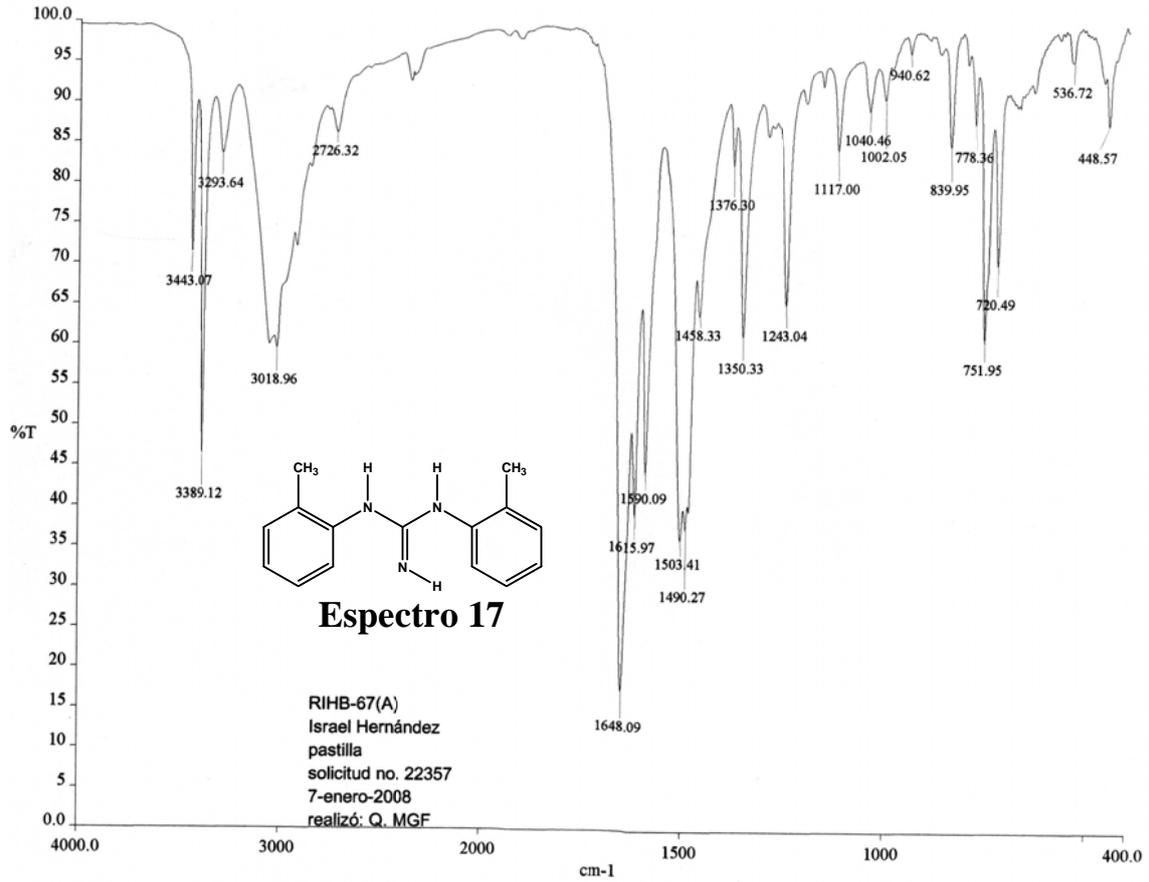


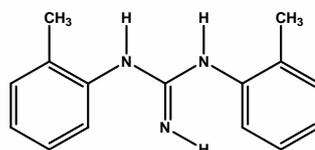




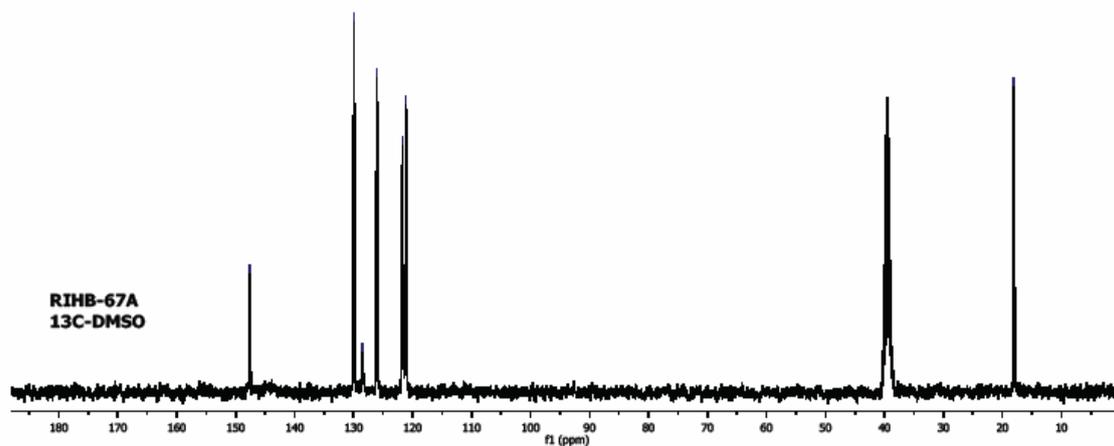
OT2497_1 #639-643 RT: 13.46-13.54 AV: 5 SB: 33 14.16-14.83 NL: 5.99E7
T: + c EI Full ms [44.50-600.50]



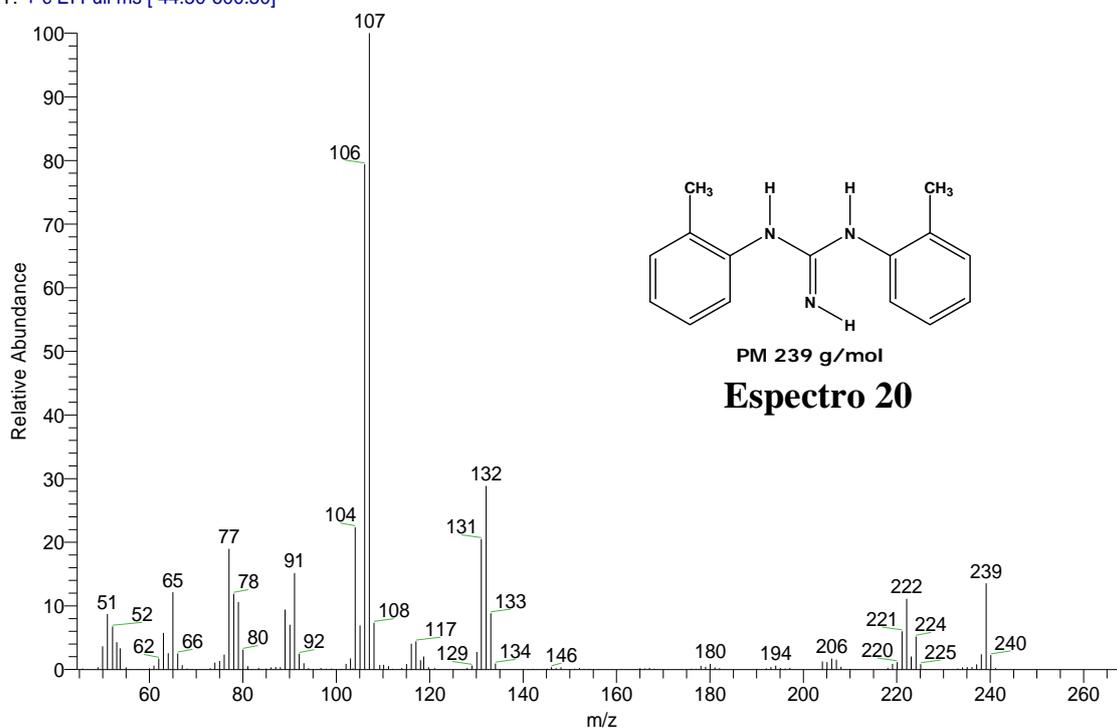


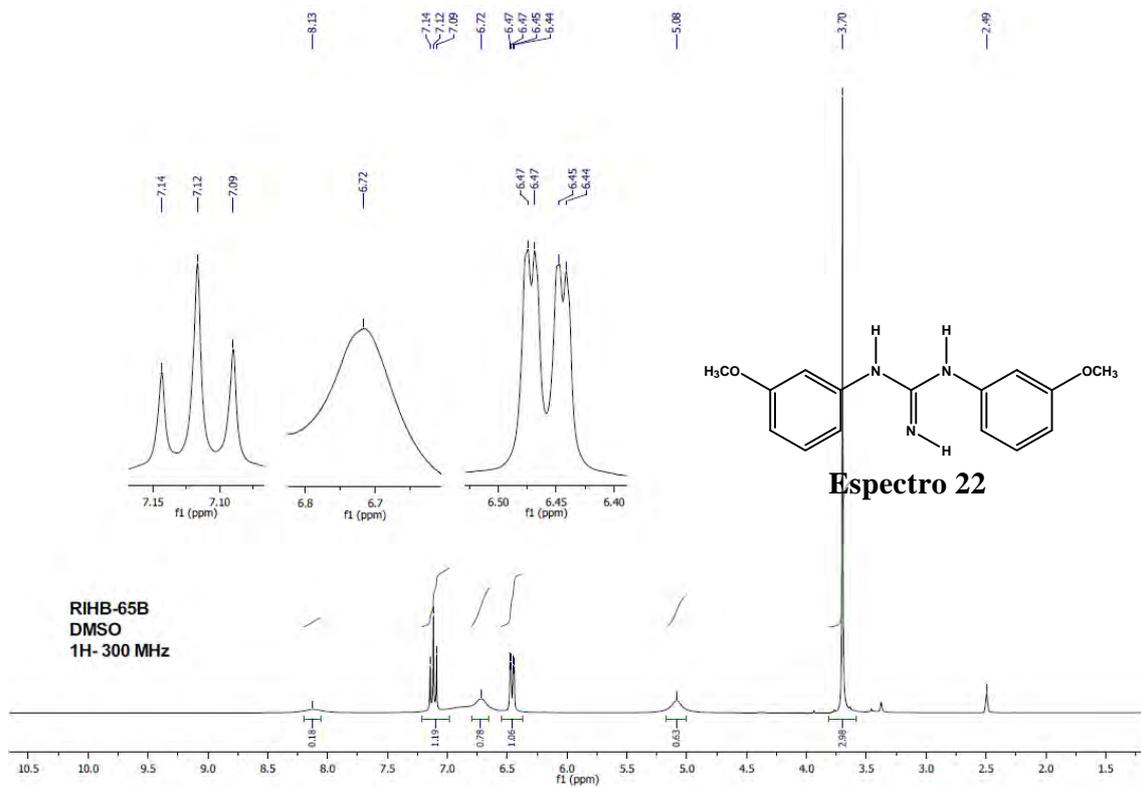
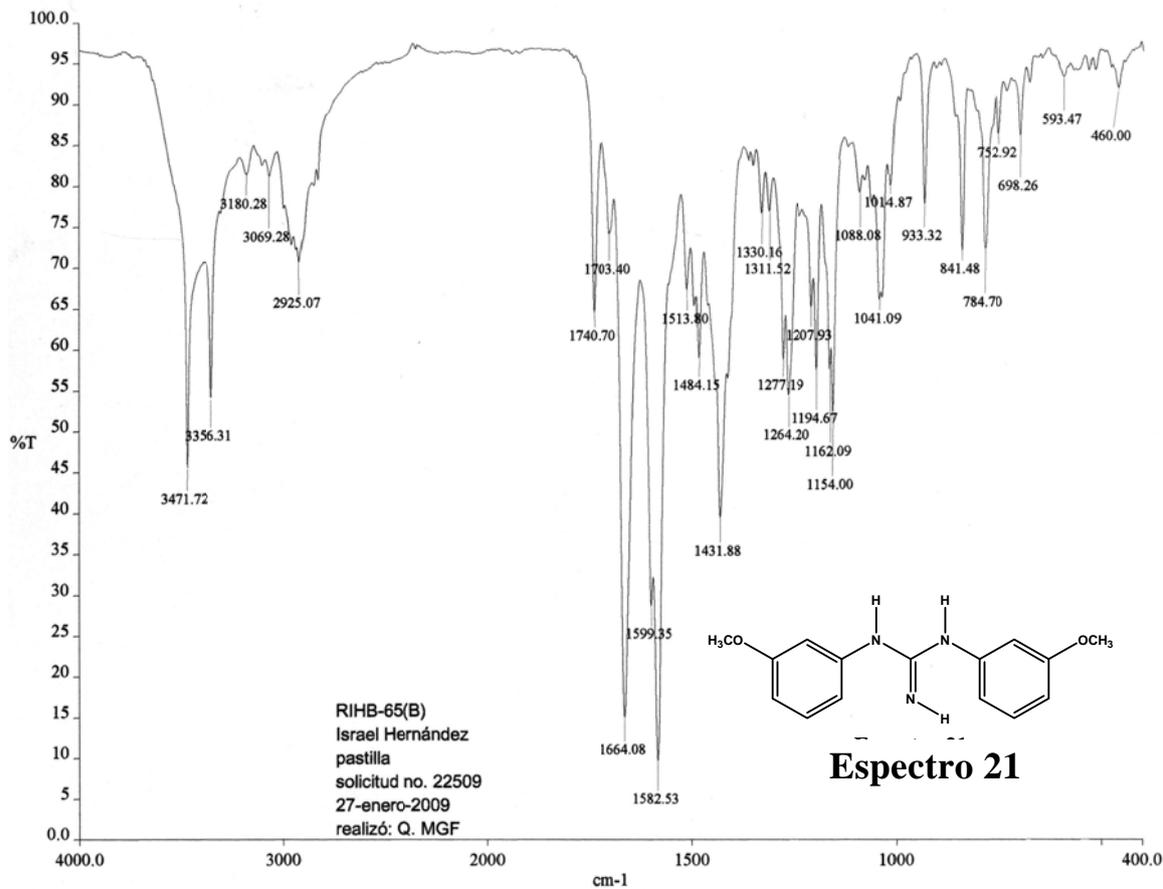


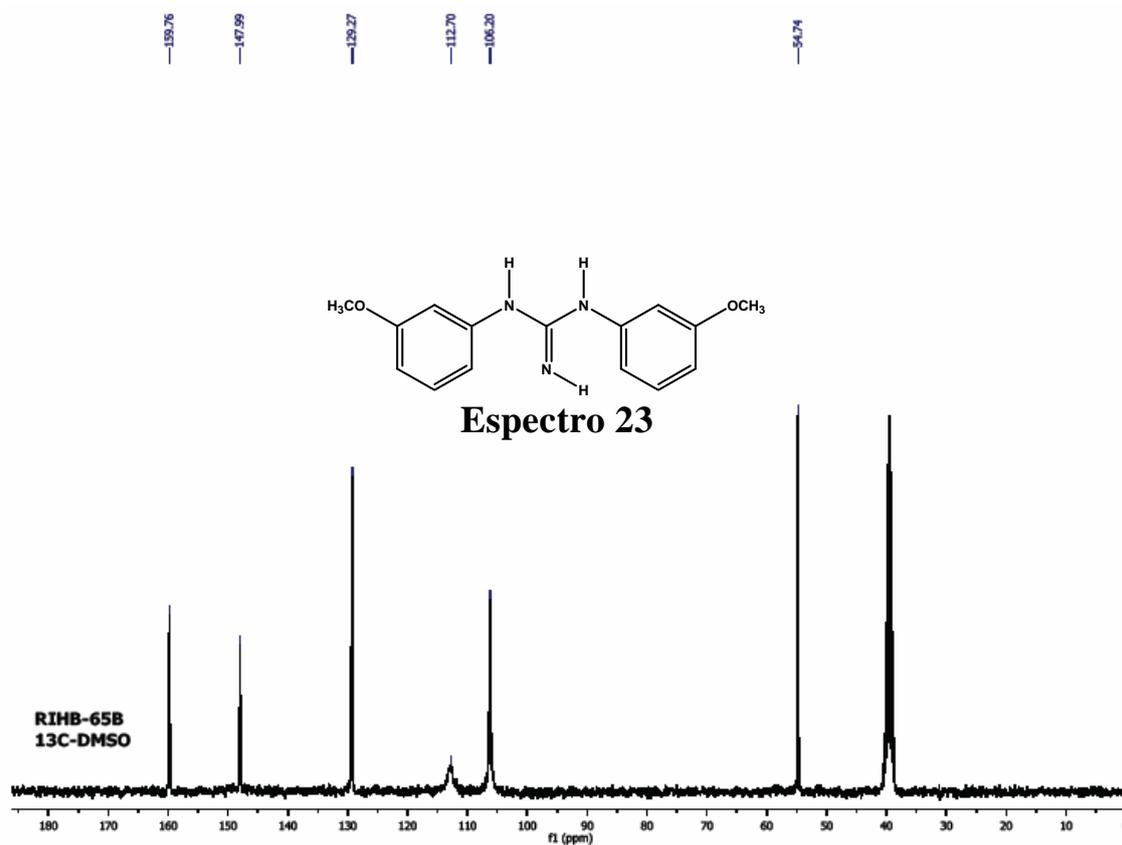
Espectro 19



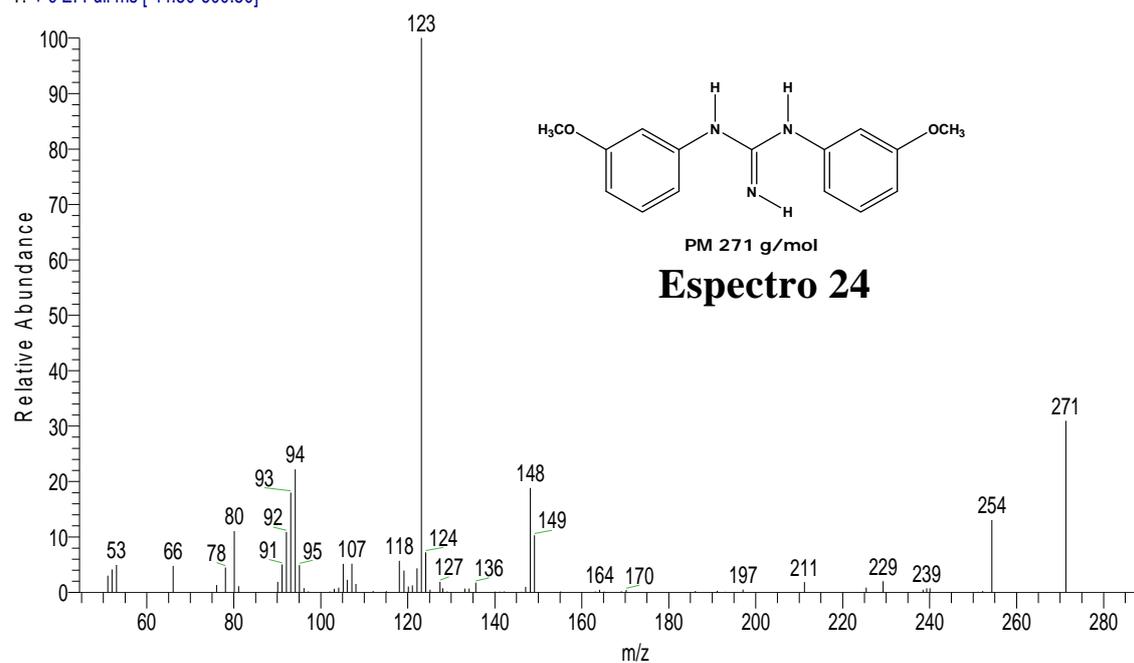
OT2498_2 #564-566 RT: 11.88-11.92 AV: 3 SB: 7 12.11-12.24 NL: 2.77E7
T: + c EI Full ms [44.50-600.50]

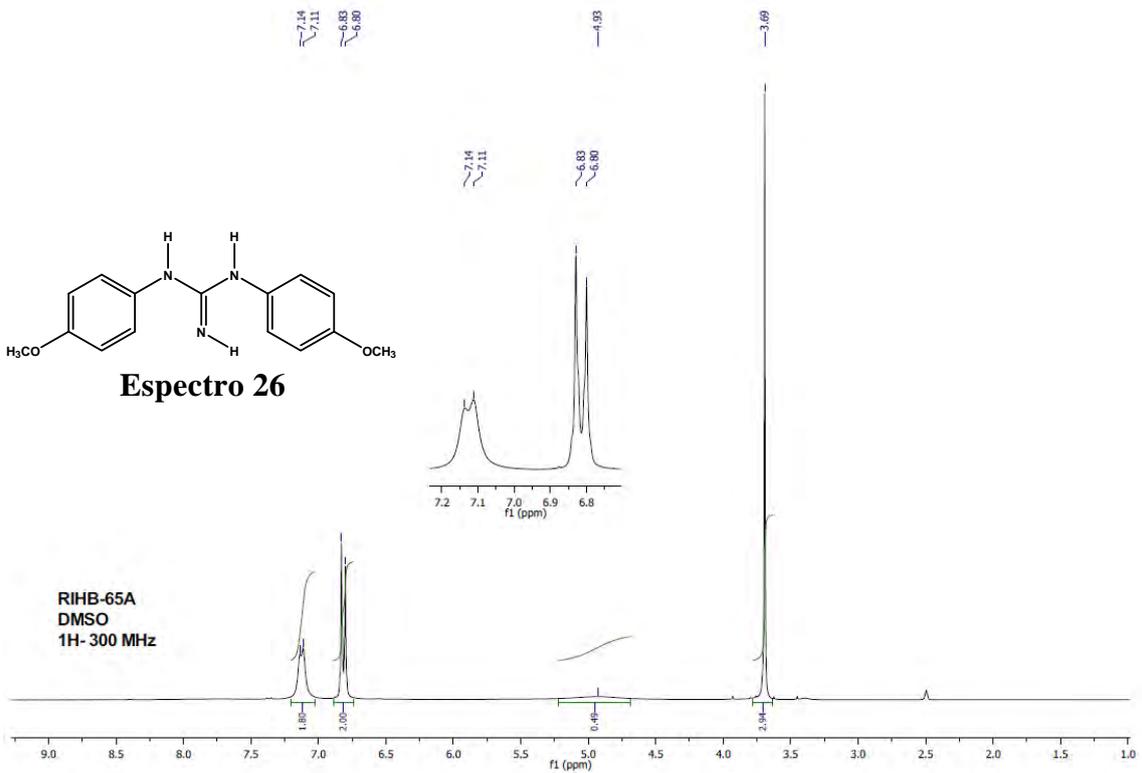
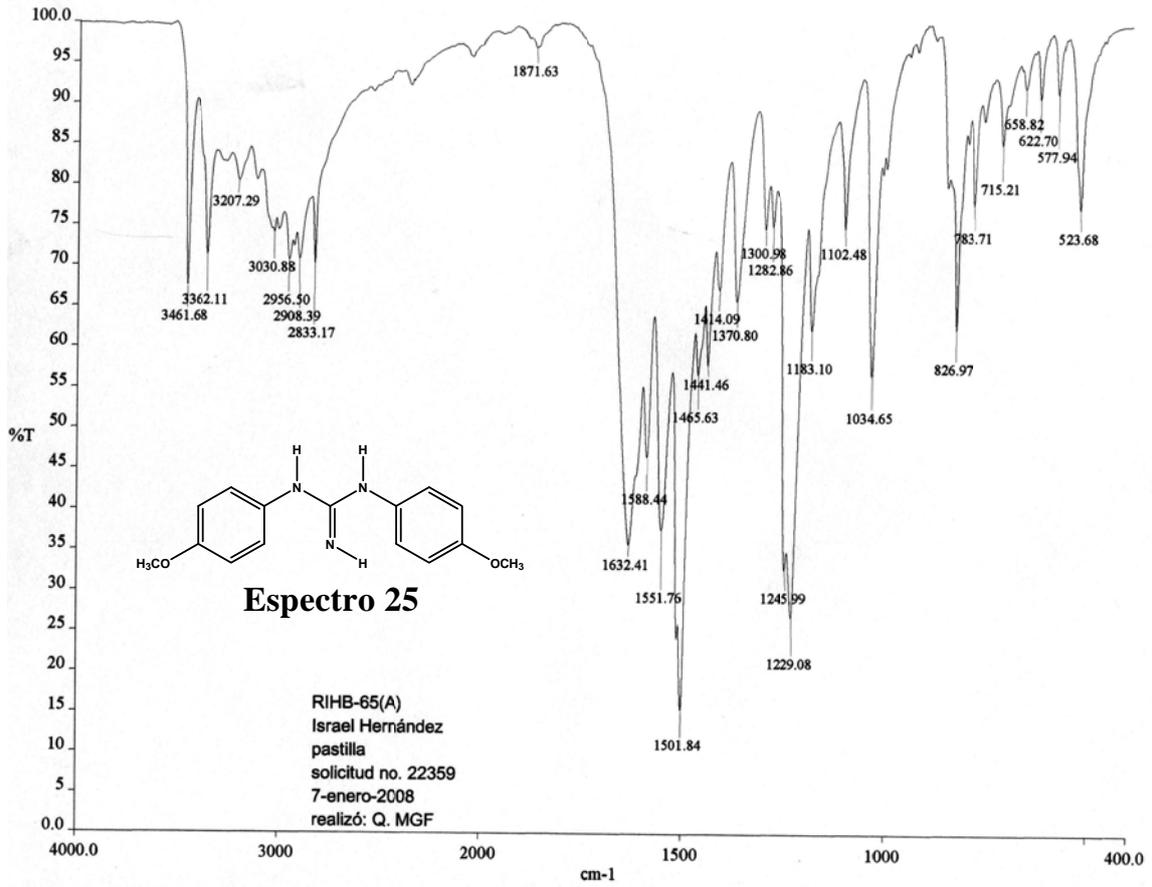


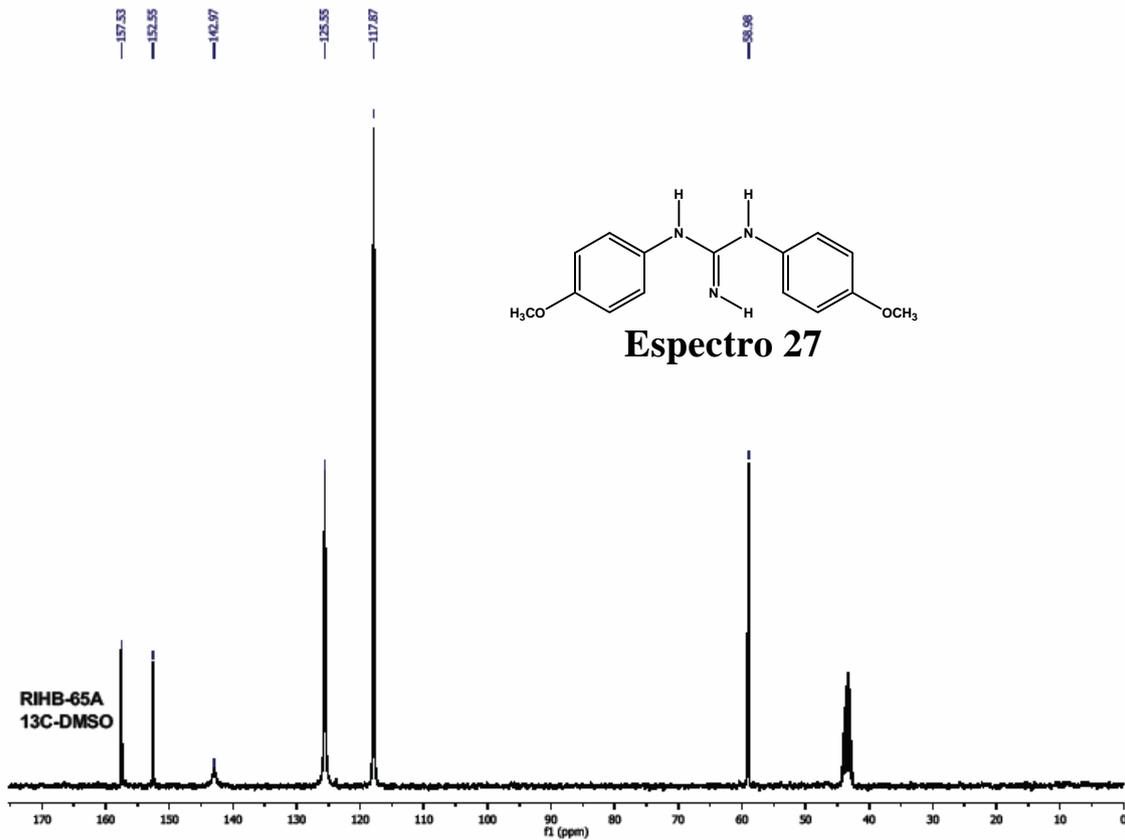




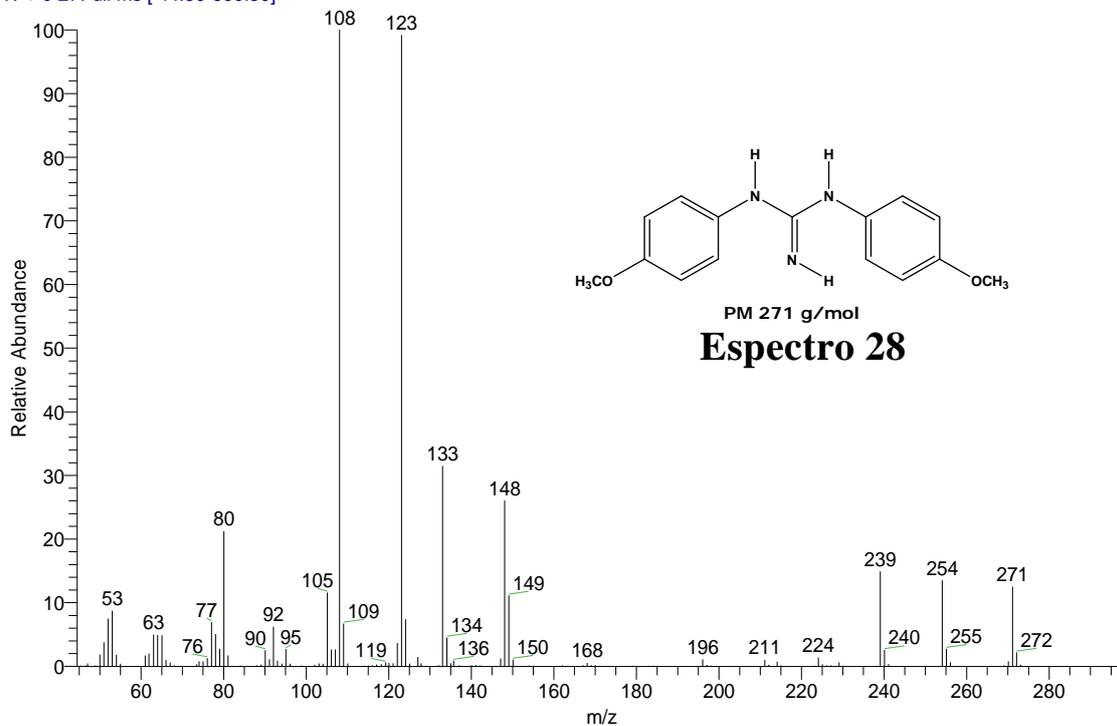
OT2448_3 #641 RT: 13.43 AV: 1 SB: 69 13.83-15.25 NL: 6.22E6
 T: + c EI Full ms [44.50-600.50]

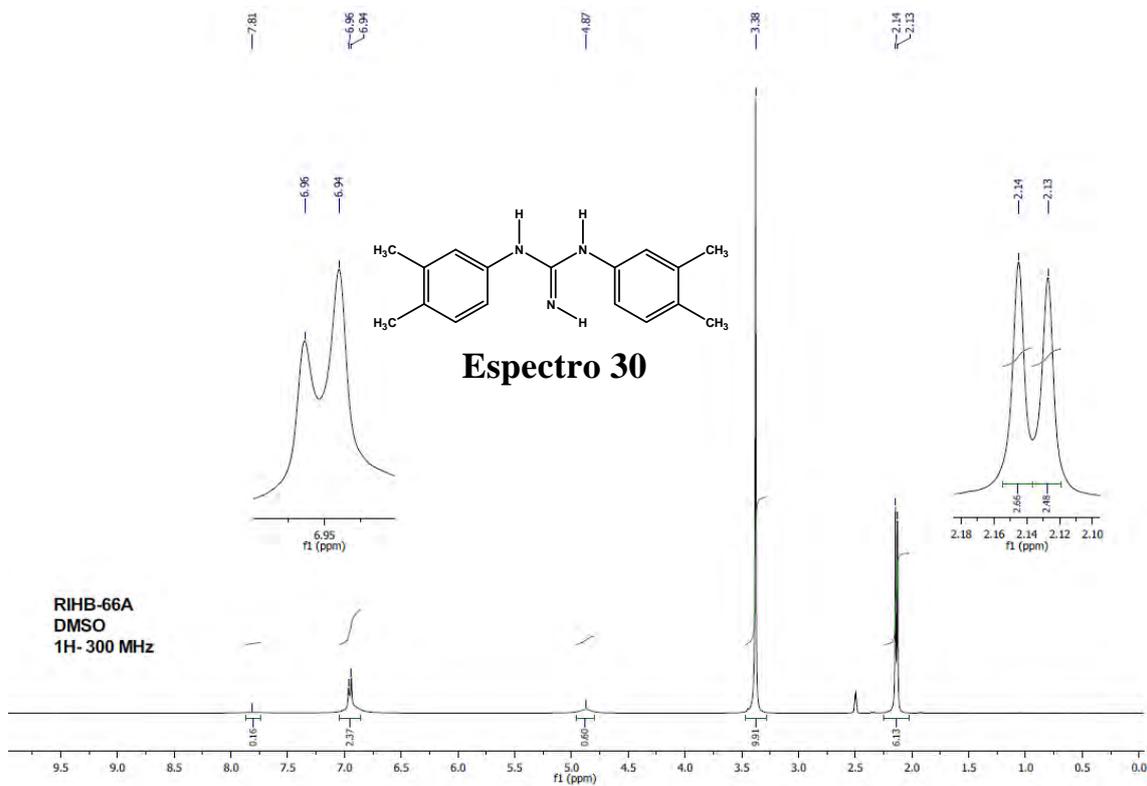
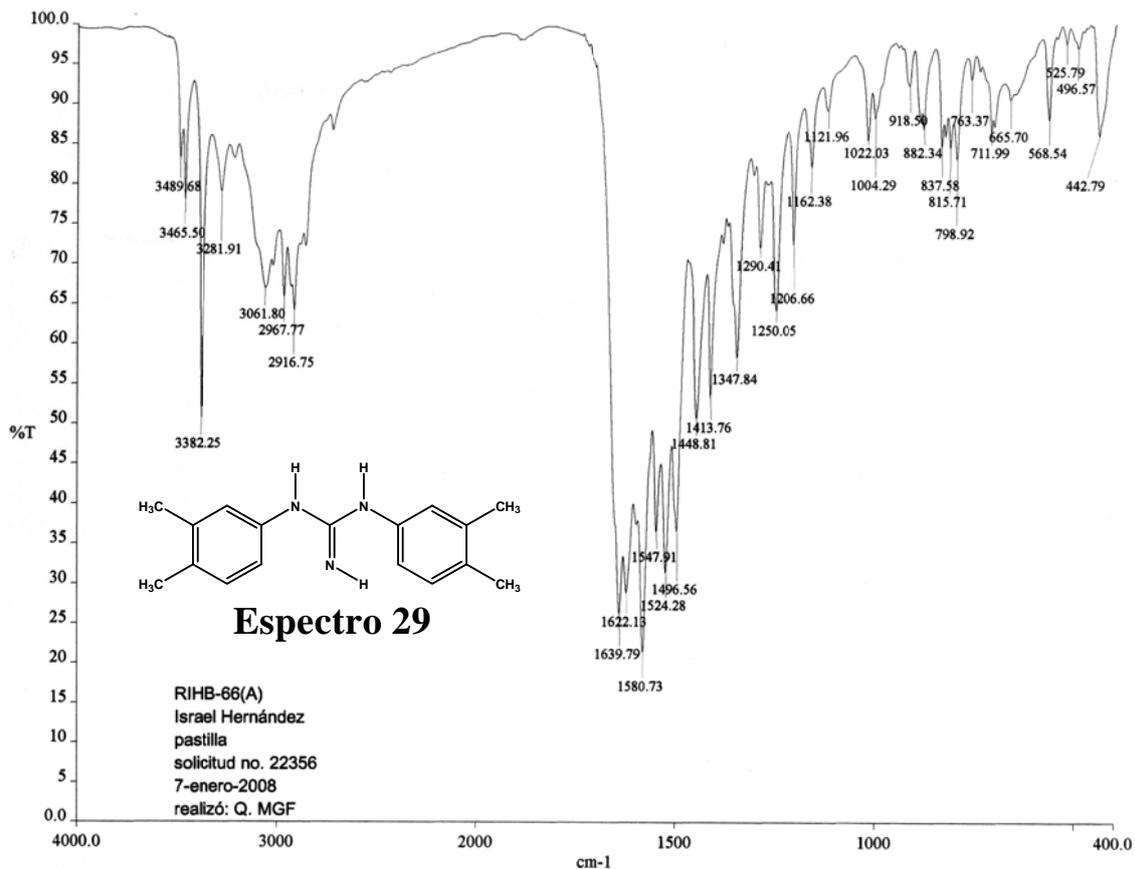


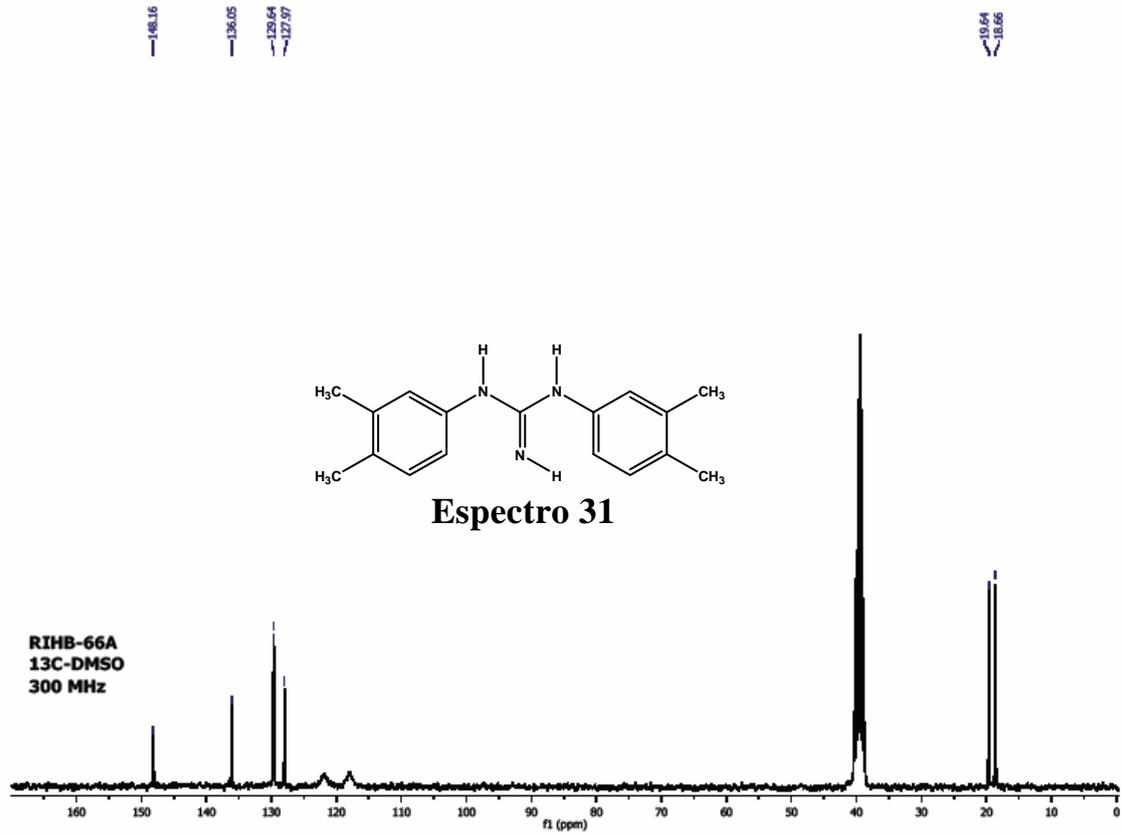




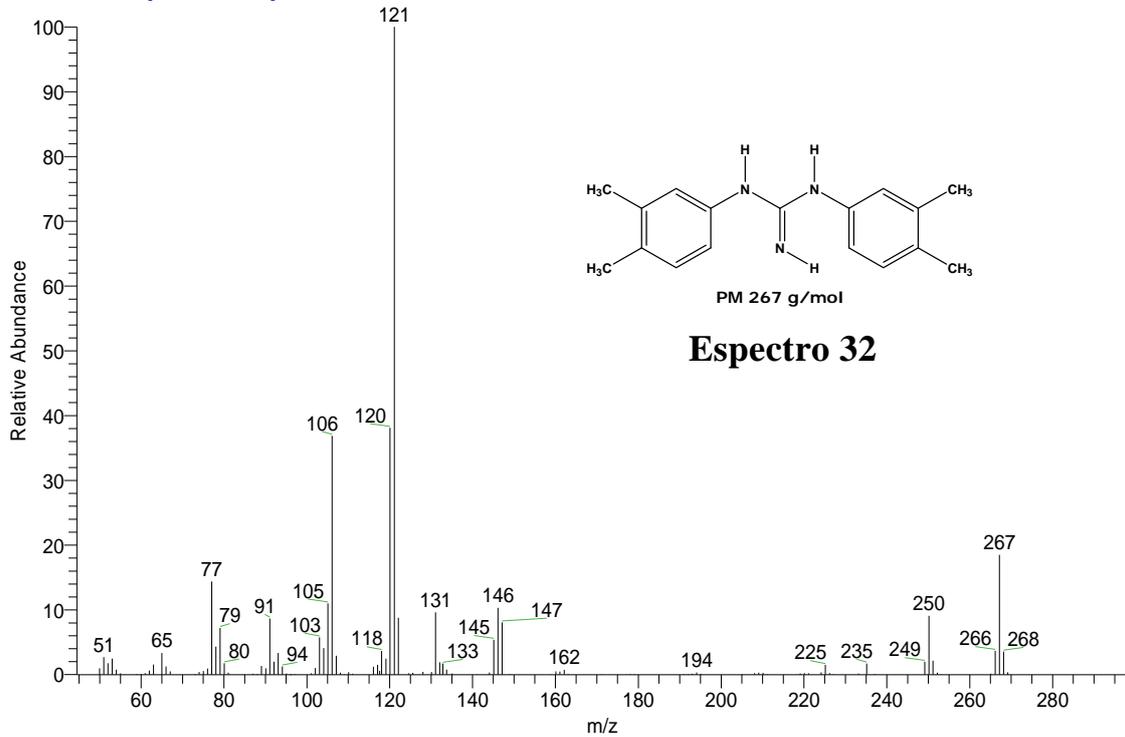
OT2420_AW #566 RT: 11.92 AV: 1 SB: 88 12.93-14.77 NL: 4.04E7
T: + c EI Full ms [44.50-600.50]

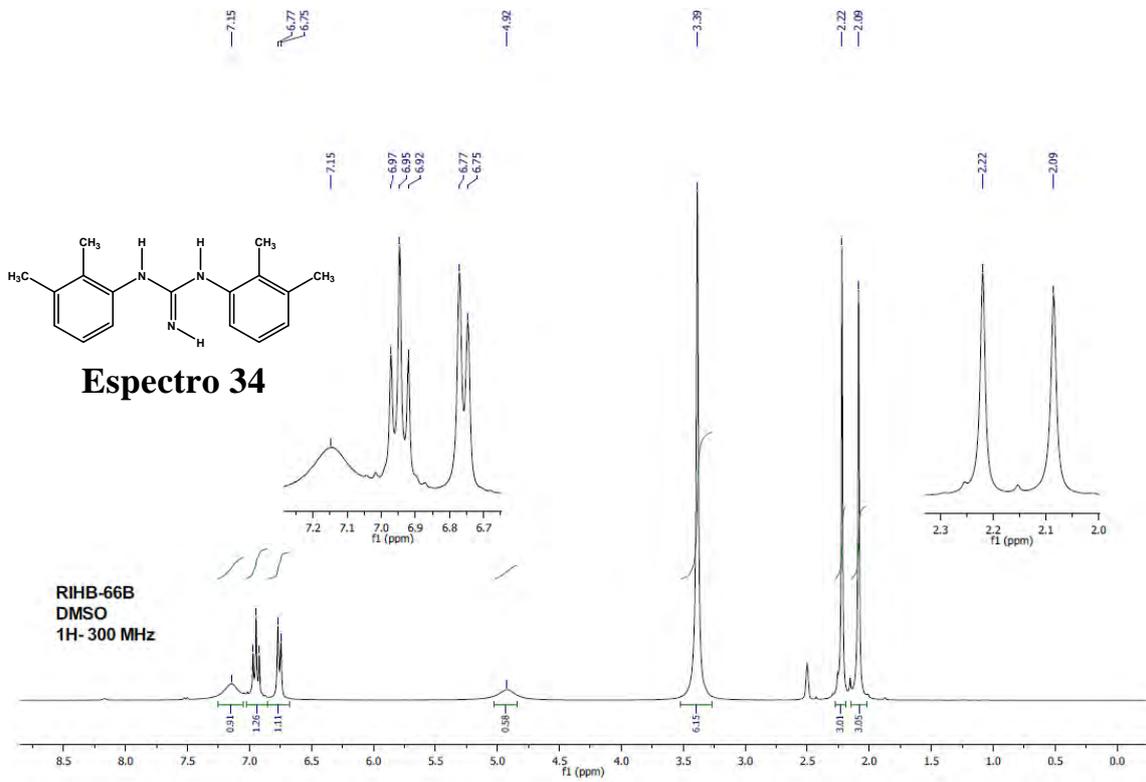
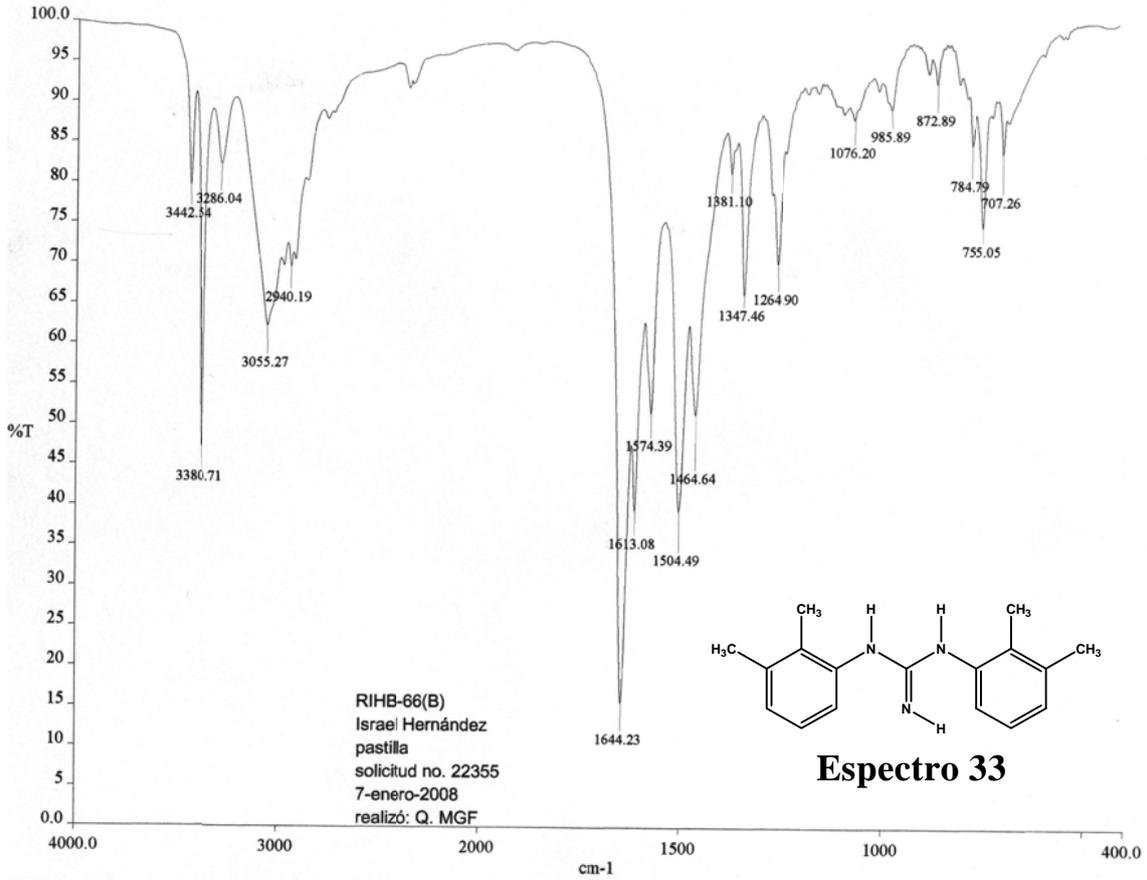


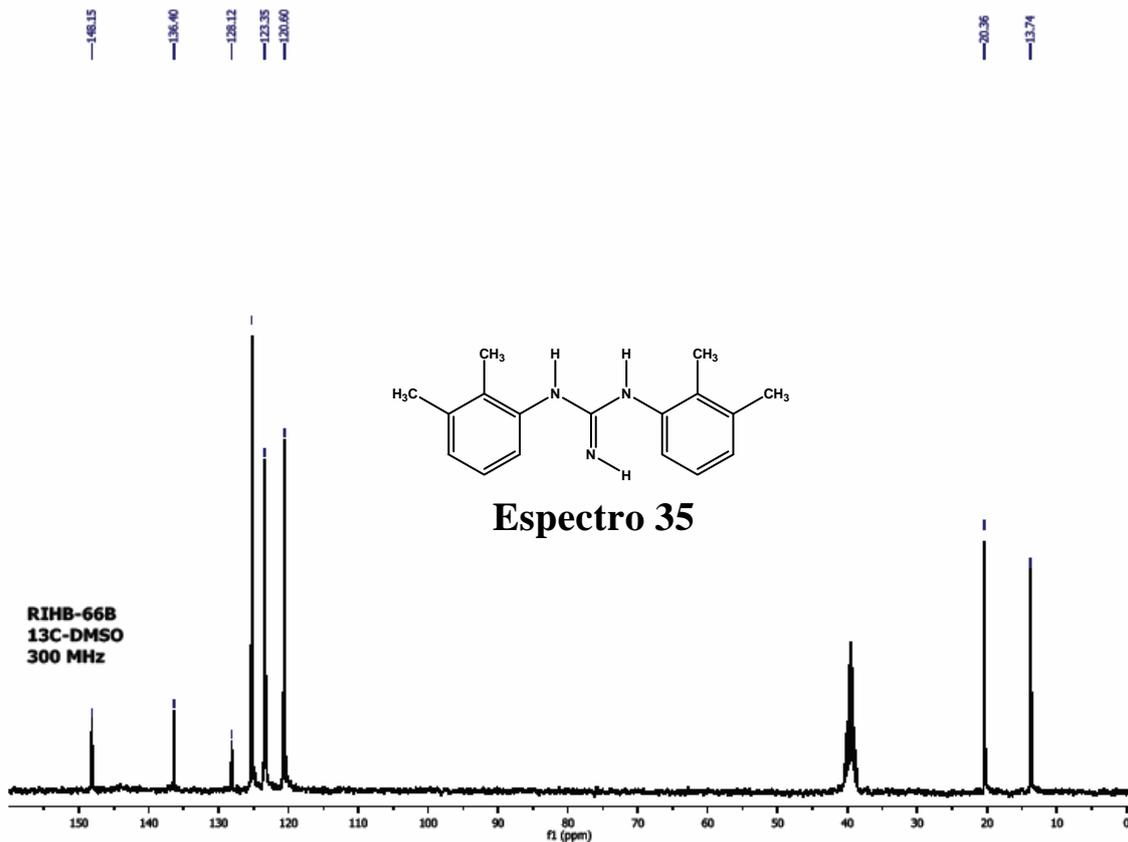




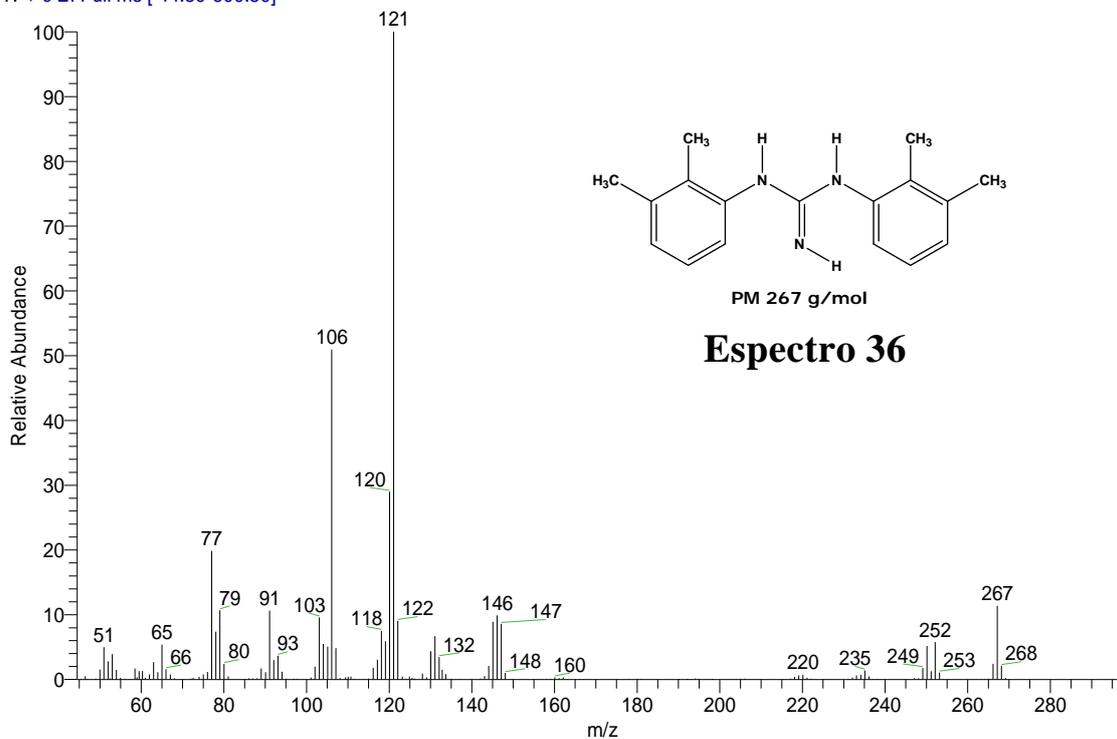
OT2412_1 #560 RT: 11.76 AV: 1 SB: 80 12.45-14.11 NL: 5.02E6
T: + c EI Full ms [44.50-600.50]

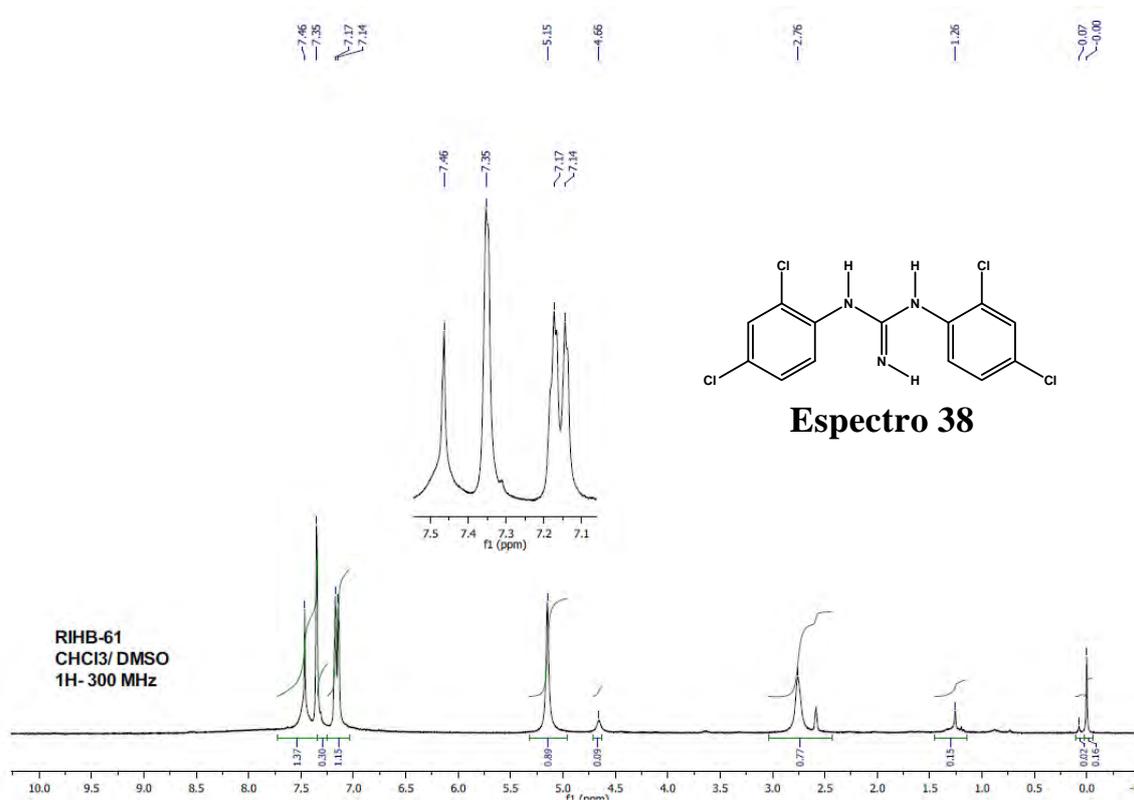
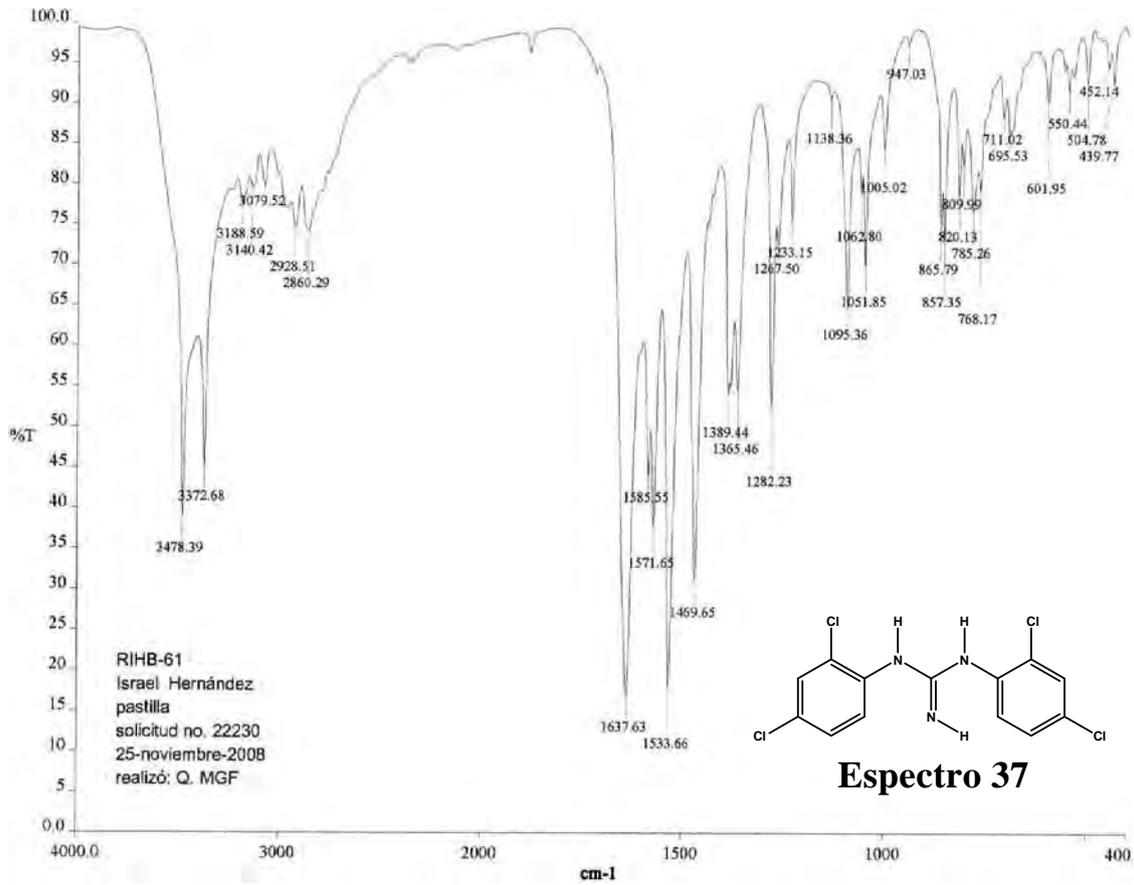


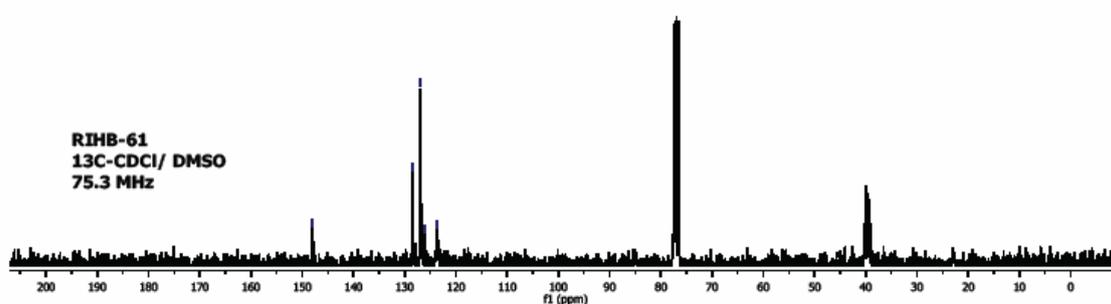




OT2413_1 #535 RT: 11.27 AV: 1 SB: 34 11.84-12.53 NL: 1.19E7
 T: + c EI Full ms [44.50-600.50]





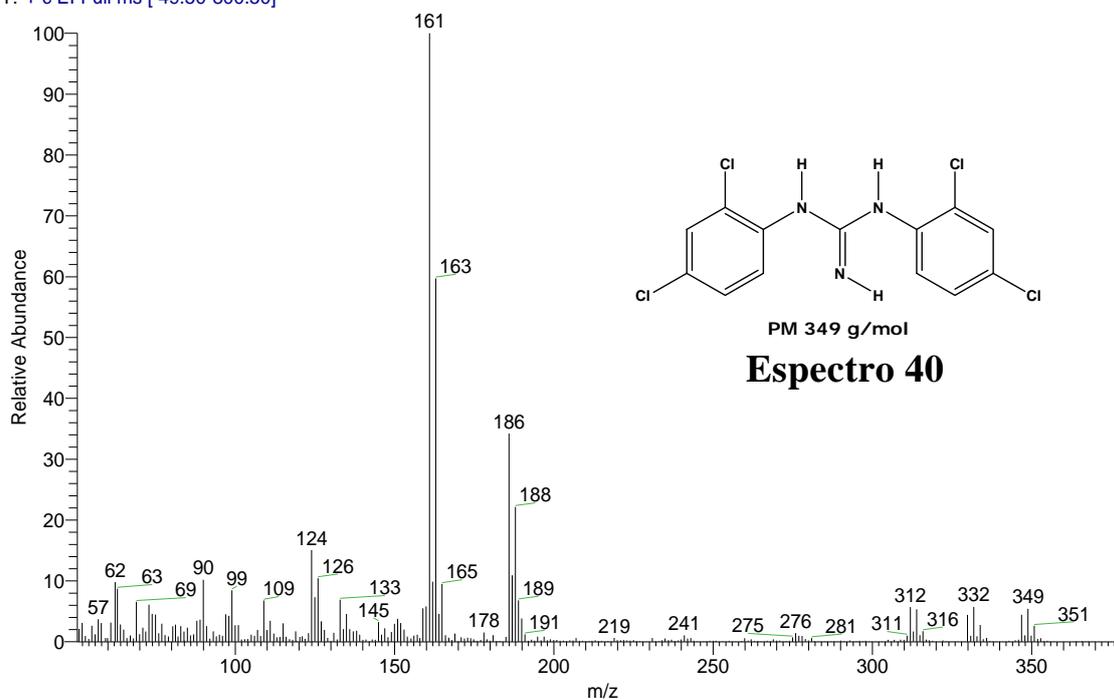


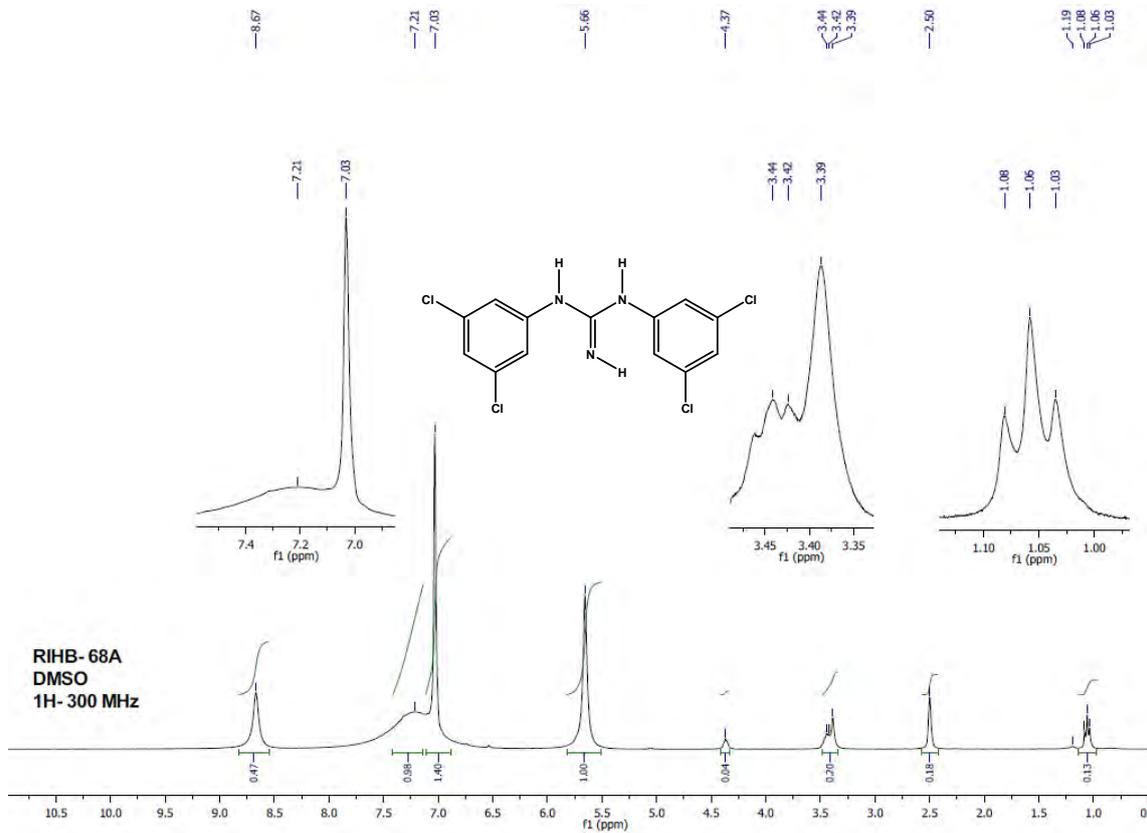
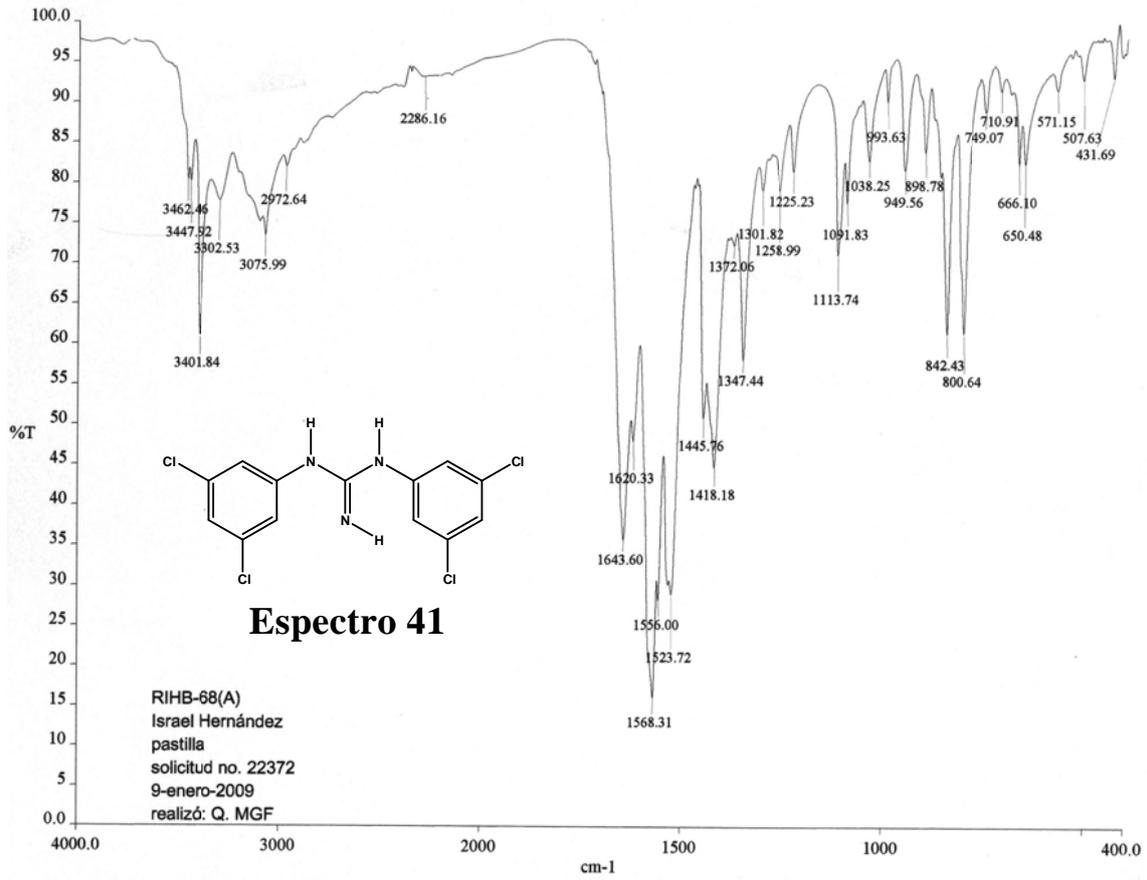
D:\xcalibur\data\USAIND\OT2463_2
szComment

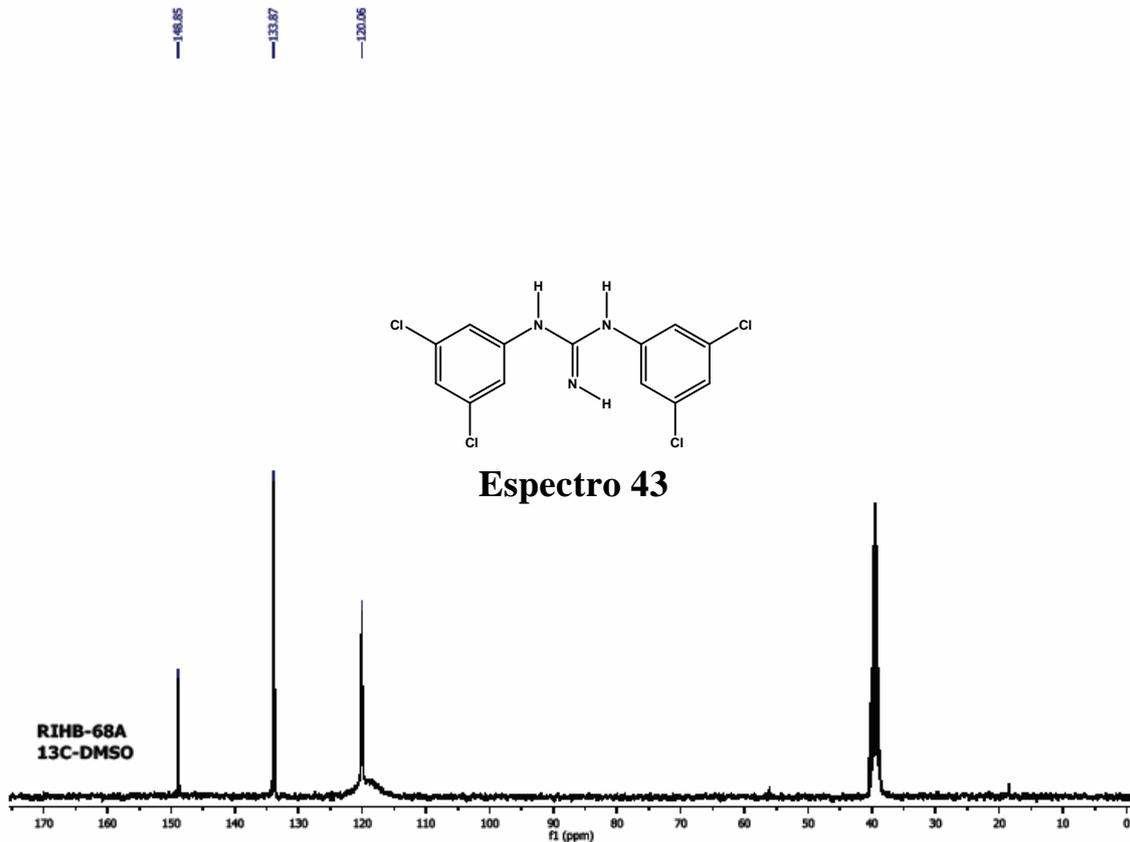
1/19/2009 5:51:57 PM

RIHB-61

OT2463_2 #5-8 RT: 0.82-1.44 AV: 4 NL: 3.96E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]





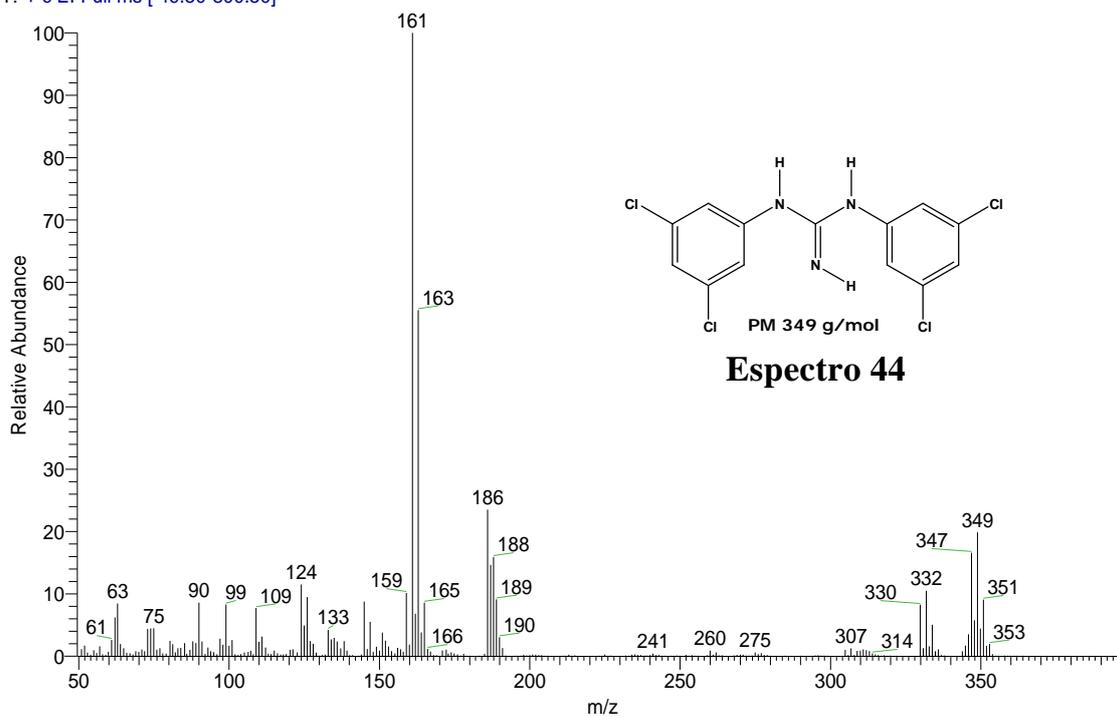


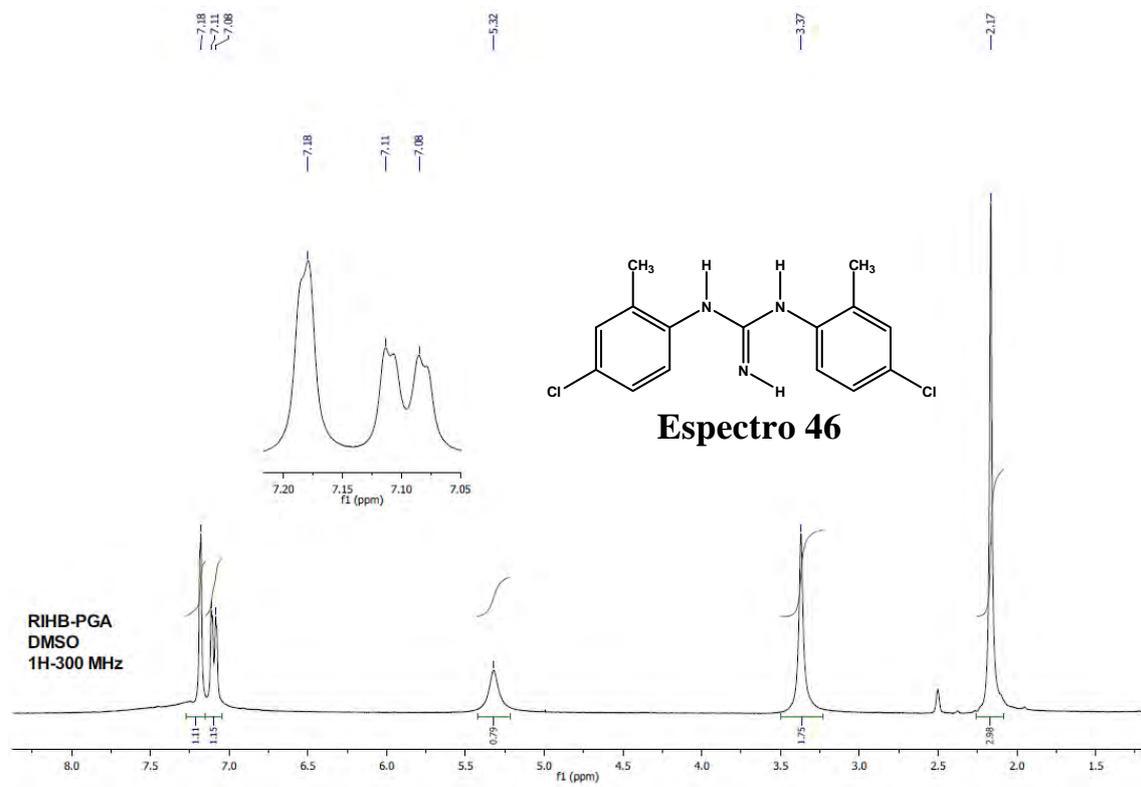
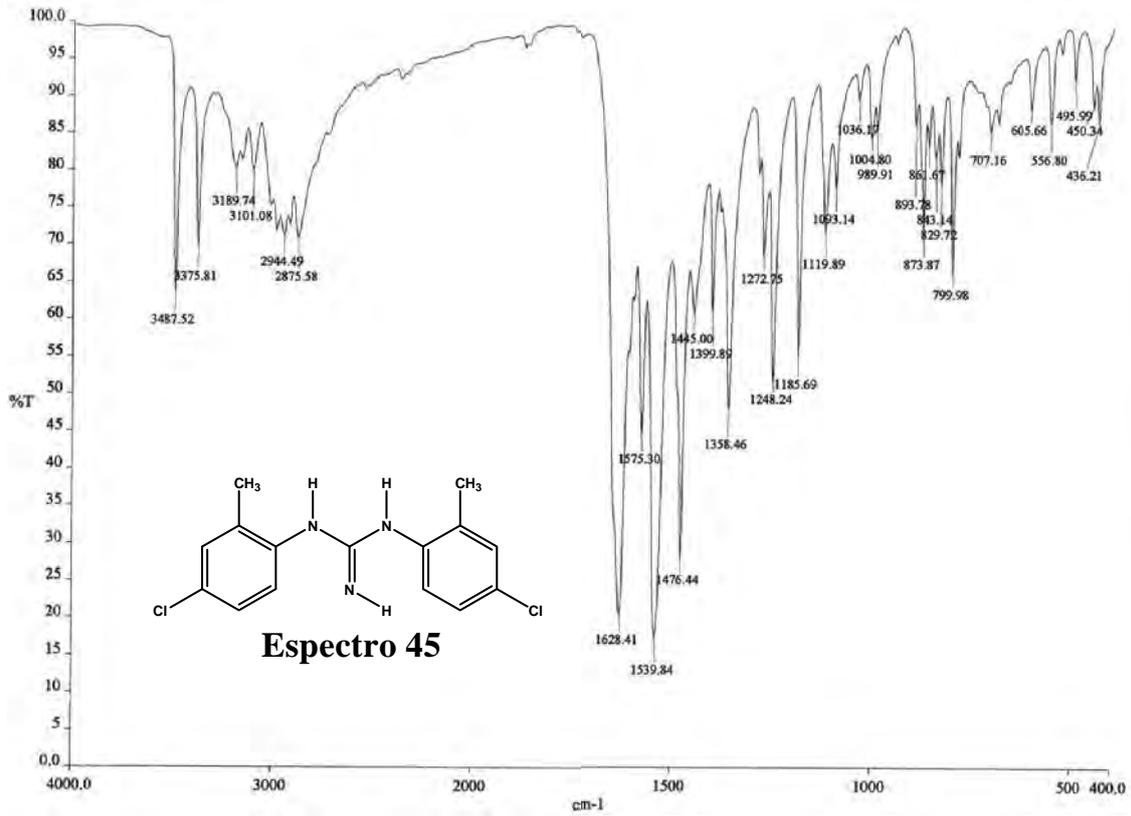
D:\Xcalibur\data\USA\ND\OT2449_2
LOTE: 10725-00307

1/16/2009 6:36:14 PM

RIHB-68A

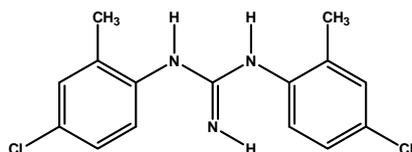
OT2449_2 #3-4 RT: 0.41-0.62 AV: 2 SB: 1 2.05 NL: 6.28E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]



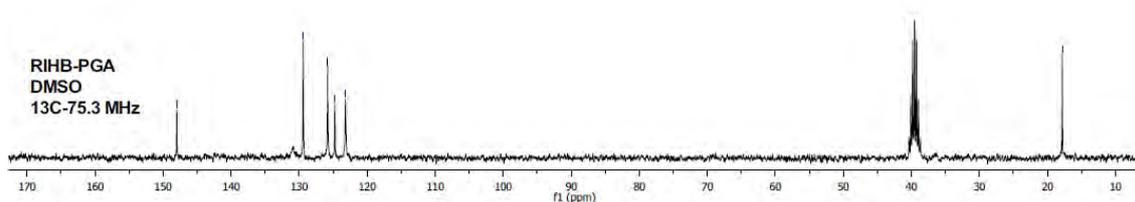


147.98
129.39
125.79
124.79
123.17

17.81



Espectro 47



D:\Xcalibur\data\USA\ND\OT831_1

10/23/2007 5:51:05 PM

RIHB-22102007

OT831_1 #5 RT: 0.82 AV: 1 SB: 2 1.44-1.64 NL: 3.21E6
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

