



# Universidad Nacional Autónoma de México

---

---

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL ÁCIDO  
CARBÁMICO DE LA SERIE LQM-900, LOS  
CUALES HAN MOSTRADO ACTIVIDAD  
IXODICIDA.

**T E S I S**

Que para obtener el título de:

Químico

Presenta:

César Edgar Muñoz Cuevas

Asesor: Dra. Ana María Velázquez Sánchez  
Coasesor: MC. Víctor Hugo Vázquez Valadez

Cuautitlán Izcalli, Estado de México

2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.

ASUNTO: **VOTO APROBATORIO**

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ  
Jefa del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**  
**“Síntesis de derivados del ácido carbámico de la serie LQM-900, los cuales han mostrado actividad ixodícida”**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Que presenta el pasante: **César Edgar Muñoz Cuevas**  
Con número de cuenta: **30317974-8** para obtener el Título de: **Químico**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
**“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 20 de Junio de 2012.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dra. Ana María Velázquez Sánchez	
<b>VOCAL</b>	Q. Ciro Ismael Salas Butrón	
<b>SECRETARIO</b>	Dr. Enrique Ramón Angeles Anguiano	
<b>1er SUPLENTE</b>	M.C. Brigida del Carmen Camacho Enríquez	
<b>2do SUPLENTE</b>	Dra. Ma. Del Rosario Moya Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).  
HHA/pm

## **AGRADECIMIENTOS**

Primero agradezco a la vida por darme una segunda oportunidad para seguir aquí y así poder concluir con mis estudios universitarios, además por enseñarme que en cualquier parte podemos encontrar personas bondadosas dispuestas a ayudar sin esperar nada a cambio.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por acogerme en su seno y así adquirir nuevos conocimientos en la etapa universitaria.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por brindarme un espacio en sus aulas para mi formación académica.

A todos los profesores que imparten clases para la carrera de química en la FES-C por compartir sus conocimientos además de su tiempo.

Al Dr. Enrique Ángeles por abrir las puertas de su laboratorio para realizar la parte experimental del presente trabajo y a su vez por permitirme aprender y conocer de forma directa el mundo de la investigación.

A la Dra. Ana María Velázquez por su gran apoyo para la realización de este trabajo, además de el aporte invaluable de sus conocimientos y compartir su experiencia de vida, consejos y amistad.

A Víctor Hugo Vázquez por regalarme parte de su tiempo para asesorar y revisar este trabajo además de su amistad.

A Pablo Arturo por la ayuda brindada para la resolución de dudas y brindarme su amistad.

A los proyectos de PAPIIT IT202412, PAPIIT/UNAM IG200813, IN207705, IN211108-3, PAPIME PE203511 y por su apoyo parcial del desarrollo del proyecto y a la DGTIC-UNAM por el uso de la supercomputadora Kan Balam. Parte del trabajo de la cátedra “Diseño de Sustancias Bioactivas” FESC-UNAM. También agradezco a F. Sotres, D. Jiménez, Moisés Hernández Duarte y a R. Ma. Valadez de la FESC-UNAM por su apoyo técnico.

A mis padres Martha y Nazario, por inculcar en mí valores y guiarme por el camino correcto con sus consejos y enseñanza para ser un hombre de bien. Gracias por permitirme cometer errores y enseñarme a enmendarlos, por creer en mí, tolerarme y no juzgarme.

Gracias mamá por mostrarme la valentía y enseñarme que no importa que obstáculos haya en el camino las ganas de vivir son más grandes.

Gracias papá por enseñarme a ser trabajador y a descubrir en mis miedos mis fortalezas.

A mi hermano Eulises por su apoyo incondicional en todo momento y por mostrarme que hay muchas formas de disfrutar la vida.

A César por compartir conmigo todos estos años este largo viaje, por su apoyo, consejo y enseñanza, además de mostrarme el camino hacia la felicidad.

A Gaby por ser la mejor de mis mejores amigas, por todo este tiempo compartido en la escuela, el labo y la no escuela.

A todos los amigos del LQM Darinka, Alejandra P; Jaz, Bianca, Rebeca, Daniel, Paola, Pancho, Moni, y los Vic. A la generación 34 de química por todos aquellos momentos.

**Gracias**

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Posgrado e Investigación de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, para obtener el título de Químico, bajo la tutoría de la Dra. Ana María Velázquez Sánchez y MC Víctor Hugo Vázquez Valadez

# CONTENIDO

1.-INTRODUCCIÓN.....	1
2.-ANTECEDENTES.....	3
2.1.-CARBAMATOS .....	4
2.2.-USOS DE LOS CARBAMATOS .....	4
2.3.-CLASIFICACIÓN DE LOS CARBAMATOS .....	5
2.4.-SÍNTESIS DE CARBAMATOS .....	6
2.4.1.-Fosgenación. ....	6
2.4.2.-Carbonilación Reductiva de Nitrocompuestos Aromáticos. ....	7
2.4.3.-Carbonilación Oxidativa de Aminas. ....	7
2.4.4.-Síntesis de Carbamatos usando Dióxido de Carbono. ....	8
2.4.5.-Síntesis de Carbamatos usando Cianato de Sodio. ....	8
2.4.6.-Síntesis de Carbamatos usando Ureas y Alcoholes.....	9
2.4.7.-Síntesis de Carbamatos usando compuestos Carbonilo. ....	9
2.4.8.-Síntesis de Carbamatos utilizando Oximas. ....	10
2.4.9.-Síntesis de Carbamatos utilizando Zinc como catalizador. ....	10
2.5.-TRANSPOSICIONES.....	11
2.5.1.-Transposición de Hoffmann. ....	11
2.5.2.-Transposición de Curtius.....	11
2.5.3.-Transposición de Lossen. ....	12
2.6.-GARRAPATAS.....	14
2.6.1.-Garrapatas <i>Boophilus</i> . ....	14
2.6.2.-Biología y Ciclo Vital. ....	15
2.6.3.-Importancia Económica. ....	17
2.6.4.-Prevención y Control.....	18
2.6.4.1.-Vacunas. ....	18
2.6.4.2.-Antiparasitarios No Químicos. ....	19
2.6.4.3.-Antiparasitarios Químicos.....	19
2.6.5.-Resistencia a los Ixodíctidas. ....	20
2.6.6.-Panorama General en México. ....	21
3.-JUSTIFICACIÓN .....	24
4.-OBJETIVOS.....	26
4.1.-OBJETIVO GENERAL.....	27
4.2.-OBJETIVOS PARTICULARES.....	27
5.-METODOLOGÍA .....	28
6.-PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	30

6.1.-CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA .....	31
7.-RESULTADOS .....	32
7.1.-LQM-931-A.....	33
7.2.-LQM-931-B.....	34
7.3.-LQM-932-A.....	35
7.4.-LQM-933-A.....	36
7.5.-LQM-934-A.....	37
8.-DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	38
8.1.-Análisis Espectroscópico. ....	41
8.1.1.-Espectro de IR. ....	41
8.1.2.-Espectro de RMN <sup>13</sup> C.....	43
8.1.3.-Espectro de RMN <sup>1</sup> H.....	44
9.-CONCLUSIONES .....	47
10.-PROSPECTIVAS .....	49
11.-REFERENCIAS.....	51
12.-ANEXOS .....	56

## ÍNDICE DE FIGURAS

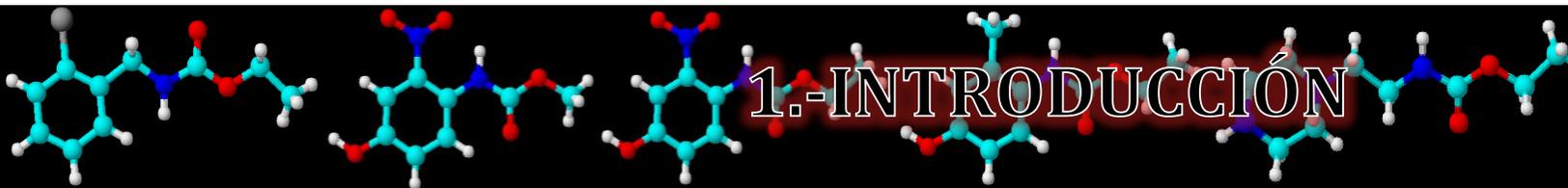
Fig. 1 Estructura del grupo carbamato.....	4
Fig. 2 A: Fosgeno, B: Difosgeno, C: Trifosgeno.....	6
Fig. 3 Fosgenación.....	6
Fig. 4 Carbonilación Reductiva de Nitrocompuestos Aromáticos.....	7
Fig. 5 Carbonilación Oxidativa de Aminas.....	7
Fig. 6 Síntesis de Carbamatos usando CO <sub>2</sub> gaseoso.....	8
Fig. 7 Síntesis de Carbamatos usando Cianato de Sodio.....	8
Fig. 8 Síntesis de Carbamatos usando Ureas y Alcohol.....	9
Fig. 9 Síntesis de Carbamatos usando compuestos Carbonilo.....	9
Fig. 10 Síntesis de Carbamatos utilizando Oximas.....	10
Fig. 11 Síntesis de Carbamatos utilizando Zinc como catizador.....	10
Fig. 12 Transposición de Hoffmann.....	11
Fig. 13 Transposición de Curtius.....	11
Fig. 14 Transposición de Lossen.....	12
Fig. 15 Garrapata <i>Boophilus microplus</i> .....	15
Fig. 16 Ciclo biológico de la garrapata <i>Boophilus microplus</i> .....	16
Fig. 17 Campaña nacional contra la garrapata <i>B. microplus</i> en México.....	22
Fig. 18 Ruta sintética propuesta.....	29
Fig. 19 Mecanismo de reacción para la síntesis de carbamatos.....	40
Fig. 20 Espectro de IR del LQM-931-A.....	41
Fig. 21 Grupos funcionales que se espera observar en el espectro de IR para el LQM-931-A.....	41
Fig. 22 Configuración cis y trans que muestran las amidas secundarias.....	42
Fig. 23 Efecto de resonancia en amidas.....	43
Fig. 24 Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono del LQM-931-A.....	43
Fig. 25 Identificación numérica de los diferentes átomos de hidrógeno del LQM-931-A.....	44
Fig. 26 Espectro de RMN <sup>13</sup> C del LQM-931-A.....	46
Fig. 27 Espectro de RMN <sup>1</sup> H del LQM-931-A.....	46

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1 Clasificación de los Carbamatos.....	5
Esquema 2 Daños al ganado bovino asociados a la presencia de las garrapatas.....	17
Esquema 3 Control de garrapatas por métodos no químicos.....	19

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de las Síntesis de Carbamatos. ....	13
Tabla 2. Ixodidas .....	20
Tabla 3 Resultados de IC <sub>95</sub> (mg/mL) obtenidos de los LQM-919, LQM-917 y LQM-996.....	23
Tabla 4 Materias Primas.....	29
Tabla 5 Resumen de los rendimientos obtenidos.....	37
Tabla 6 Punto de fusión.....	39



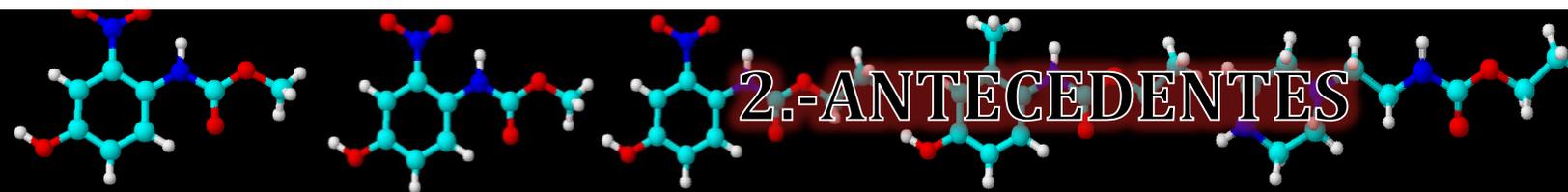
# 1.-INTRODUCCIÓN

En la industria ganadera a nivel mundial se presentan pérdidas económicas considerables por la plaga de garrapatas *Boophilus microplus*, (Baxter,*et al*, 1999) ésta es un problema importante que afecta a los sistemas pecuarios tropicales y subtropicales del mundo. (Rodríguez-Vivas, *et al*, 2012)

Esta especie de garrapata no solo causa daños económicos significativos para la producción de ganado, por la infestación directa de las reses, sino también por las enfermedades que transmite (*Babesia bovis*, *Babesia bigemina* y *Anaplasma marginale*) las cuales a su vez provocan anemia, depreciación de las pieles, reducción en la producción de leche, disminución de la producción de terneros y elevados costos para el control de la garrapata. (Alonso-Díaz, *et al*, 2007) (Rodríguez-Vivas, *et al*, 2012)

En el mercado nacional actualmente se encuentran diferentes familias de ixodicidas disponibles, como por ejemplo los organofosforados, piretroides, amidinas, fenilpirazoles y benzoilureas. Aunque existe una gran cantidad de garrapaticidas disponibles, estudios recientes muestran que la garrapata *B. microplus* ha generado resistencia a muchos de estos compuestos, por ello es necesario proponer el uso de nuevos compuestos capaces de tener actividad ixodicida tales como los carbamatos, objetivo principal de esta tesis.

Existen diferentes rutas sintéticas para producir carbamatos; en el presente trabajo se propone la modificación de un método sintético, la cual consiste en la sustitución del catalizador (en este caso es Zn) por radiación infrarroja, lo que provee un ahorro de tiempo al excluir el proceso de remoción del catalizador, mejores rendimientos y una reducción en costos.



## 2.-ANTECEDENTES

### 2.1.-CARBAMATOS

Los carbamatos son compuestos estables derivados del ácido carbámico ( $\text{H}_2\text{N}-\text{COOH}$ ) el cual es a su vez inestable, los carbamatos resultan de sustituir al grupo amino y al grupo carboxilo por diversas estructuras y son identificados por la presencia del grupo  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ (Fig. 1). (Devdutt, 2011) Se obtienen muchas variaciones modificando los grupos unidos al oxígeno y nitrógeno. En general, no se acumulan en los tejidos grasos. (Hill, 1999)

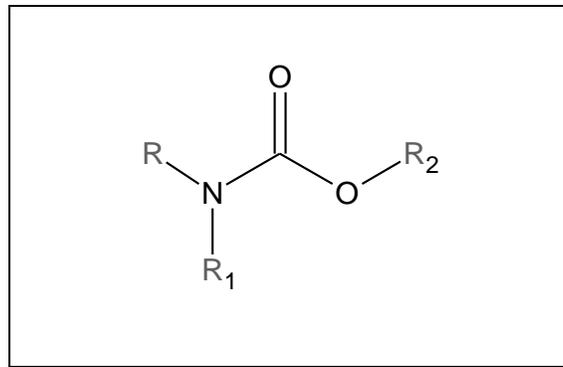


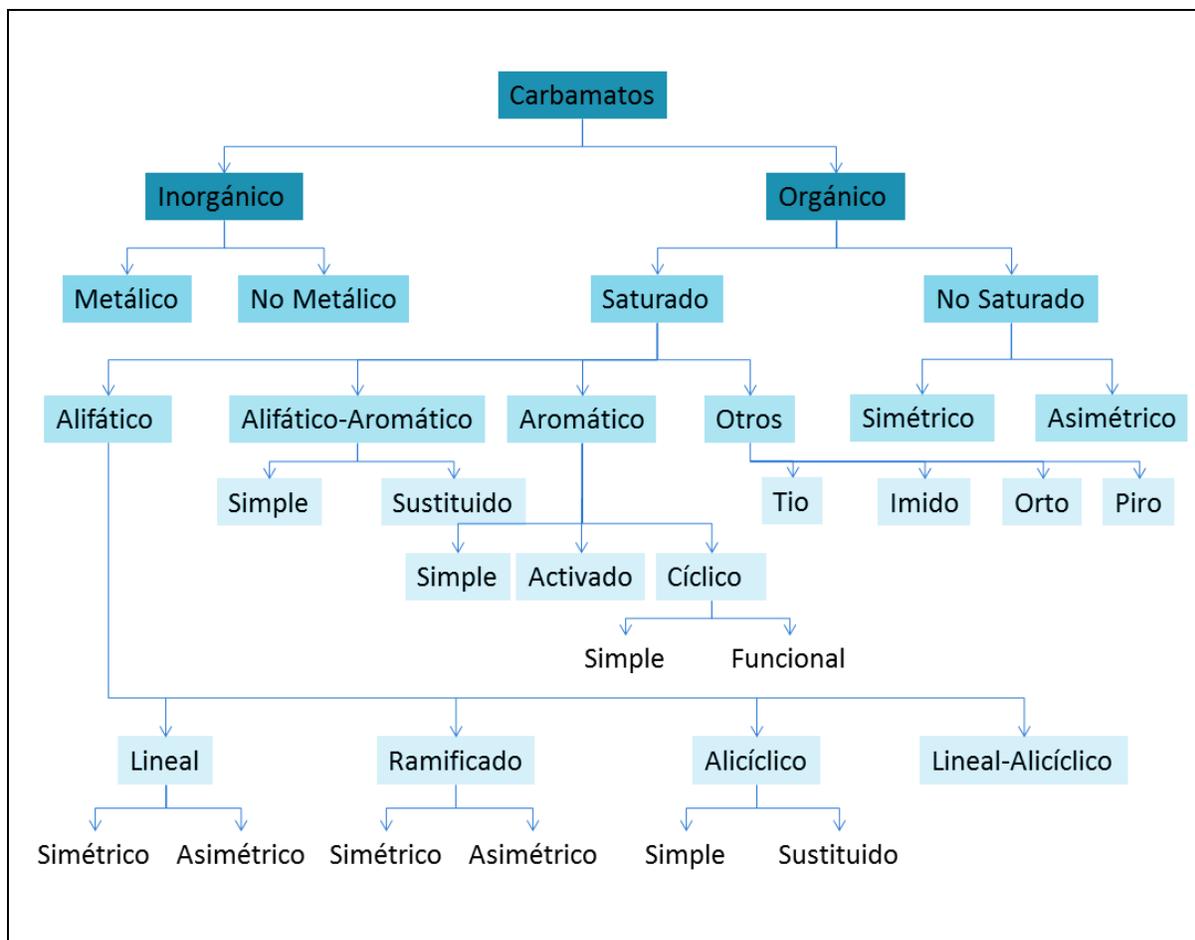
Fig. 1 Estructura del grupo carbamato.

### 2.2.-USOS DE LOS CARBAMATOS

Los carbamatos orgánicos representan una clase importante de compuestos que muestran varias propiedades interesantes. Existe una amplia utilidad en diferentes áreas, tales como la industria farmacéutica (hipnótico, relajante muscular y efecto analgésico) (Devdutt, 2011) (Salazar, *et al*, 2010), agroquímica (pesticidas, herbicidas, insecticidas, fungicidas, etc.) (Devdutt, 2011) (Labrada, *et al*, 1996)

## 2.3.-CLASIFICACIÓN DE LOS CARBAMATOS

Los carbamatos pueden ser clasificados en dos grupos, orgánicos e inorgánicos. Dependiendo de las variaciones estructurales de los restos adjuntos, ésta se muestra en el Esquema 1. (Devdutt, 2011)



Esquema 1 Clasificación de los Carbamatos (Devdutt, 2011)

## 2.4.-SÍNTESIS DE CARBAMATOS

Existen diversas síntesis químicas para la obtención de carbamatos, las cuales se mencionan a continuación:

### 2.4.1.-Fosgenación.

El fosgeno es potencialmente útil y un componente versátil en la síntesis orgánica. Ofrece la posibilidad de enlazar dos unidades nucleofílicas al mismo átomo de carbono y este sistema de dos componentes esta particularmente bien adaptado para la síntesis de carbamatos. Sin embargo, el fosgeno es extremadamente tóxico lo que limita su uso, por lo que se han hecho propuestas para sustituir al fosgeno por difosgeno y trifosgeno (Fig. 2), los cuáles han sido utilizados frecuentemente en los últimos años.

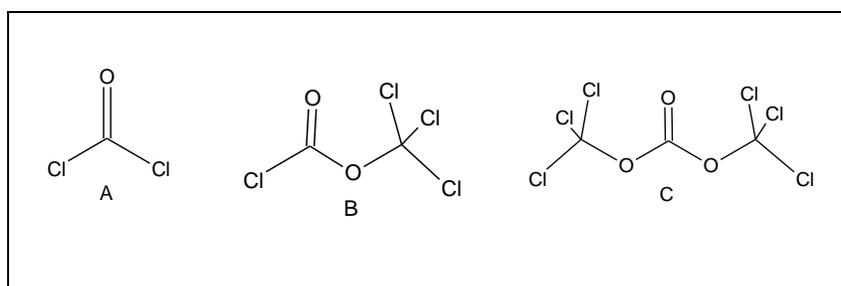


Fig. 2 A: Fosgeno, B: Difosgeno, C: Trifosgeno.

La despolimerización del trifosgeno en fosgeno ha provocado que el trifosgeno haya reemplazado al fosgeno por ser relativamente mas seguro. De esta forma se ha logrado obtener un carbamato al hacer reaccionar una amina con un alcohol y utilizando 1, 2 ó 3 moléculas de fosgeno como fuente de un equivalente de carbonilo (Fig. 3). (Pasquato, L; *et al*, 2000)

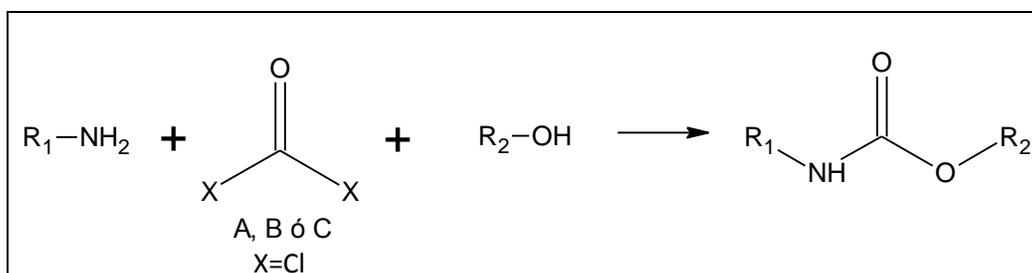


Fig. 3 Fosgenación.

### 2.4.2.-Carbonilación Reductiva de Nitrocompuestos Aromáticos.

La carbonilación reductiva de nitrocompuestos aromáticos a los carbamatos correspondientes es una síntesis interesante de compuestos nitrados para obtener aminas. La reacción de carbonilación de compuestos nitroaromáticos es exotérmica y es catalizada por paladio, rutenio, y, en menor medida, el rodio (Fig. 4). Además, el platino, iridio y hierro, se han reportado como activos en esta reacción. (Watanabe, Y; *et al*, 1984)

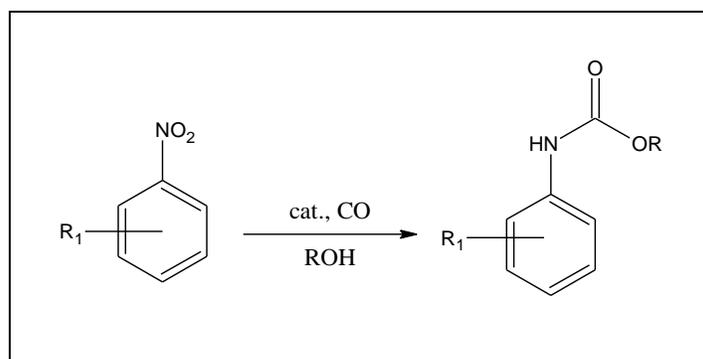


Fig. 4 Carbonilación Reductiva de Nitrocompuestos Aromáticos.

### 2.4.3.-Carbonilación Oxidativa de Aminas.

La obtención de carbamatos utilizando este método ha mostrado excelente rendimiento a través de la reacción de aminas, alcoholes, monóxido de carbono y oxígeno en presencia de catalizadores metálicos novedosos (Fig. 5). Los catalizadores metálicos utilizados durante la carbonilación oxidativa son paladio, platino y haluros de metales alcalinos o  $Co$ ,  $Cu$  y  $Rh$ . Haluros de  $Pd$  y  $Cu$  también se han utilizado como catalizadores durante el proceso de carbonilación oxidativa. (Chow, Y; *et al*, 1984)

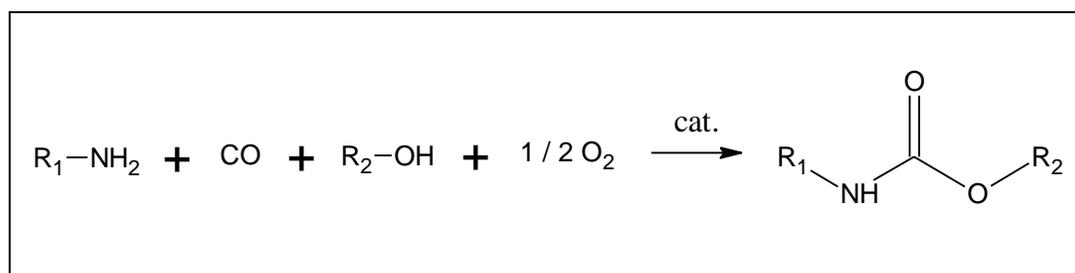


Fig. 5 Carbonilación Oxidativa de Aminas.

#### 2.4.4.-Síntesis de Carbamatos usando Dióxido de Carbono.

El dióxido de carbono se ha utilizado con frecuencia, en condiciones y formas diversas, como una alternativa barata y segura para la síntesis de carbamatos y otros compuestos. En un solo paso es posible obtener carbamatos con aminas alifáticas primarias o secundarias con orto ésteres usando CO<sub>2</sub> gas. Este método requiere de largos tiempos de reacción y ofrece bajos rendimientos. En la Fig. 6 se muestra la reacción. (Yoshida, Y; *et al*, 1988)

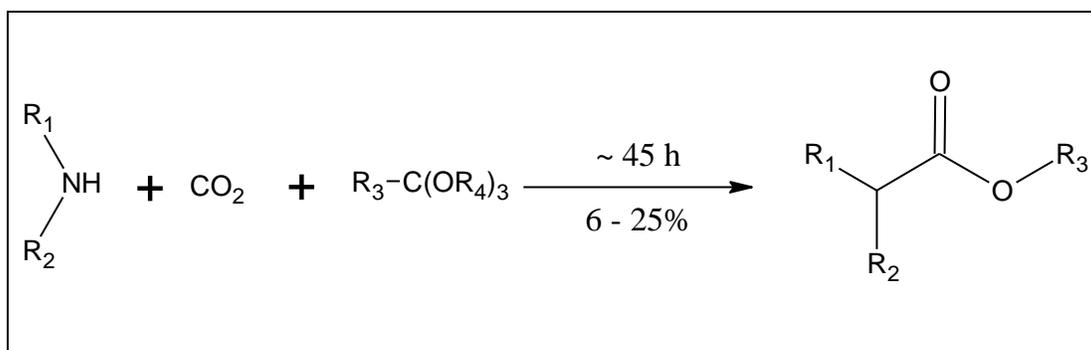


Fig. 6 Síntesis de Carbamatos usando CO<sub>2</sub> gaseoso.

#### 2.4.5.-Síntesis de Carbamatos usando Cianato de Sodio.

Recientemente, el uso de cianato de sodio en la síntesis de carbamatos primarios a través de la reacción con alcoholes utilizando diversos tipos de catalizadores ácidos, tales como ácido tricloroacético, ácido sulfúrico soportado en sílice, ácido perclórico soportado en sílice y Al(HSO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> han sido realizados por Modarresi-Alam (Fig. 7). (Modarresi-Alam, A; *et al*, 2007)

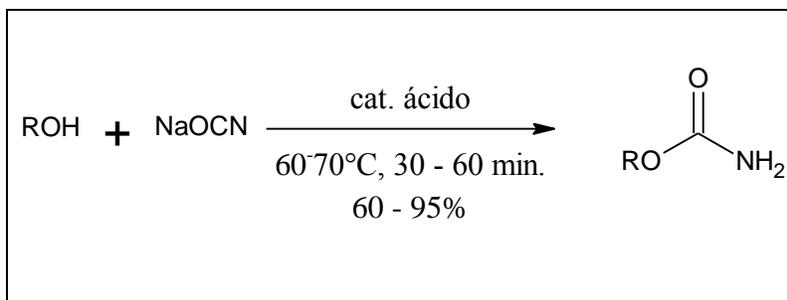


Fig. 7 Síntesis de Carbamatos usando Cianato de Sodio.

#### 2.4.6.-Síntesis de Carbamatos usando Ureas y Alcoholes.

Se ha logrado sintetizar carbamatos mediante la reacción de ureas con alcoholes usando varios sistemas catalíticos. Así, se ha descrito la síntesis de carbamatos a través de la reacción de ureas sustituidas con alcoholes utilizando diversos catalizadores. Se ha optimizado la actividad de diversos catalizadores y se encontró que los mejores rendimientos se pueden obtener usando oxido de di-n-butilestaño (DBTO, por sus siglas en inglés),  $Bu_2SnO$  (Fig. 8). (Shivarkar, A; *et al*, 2004)

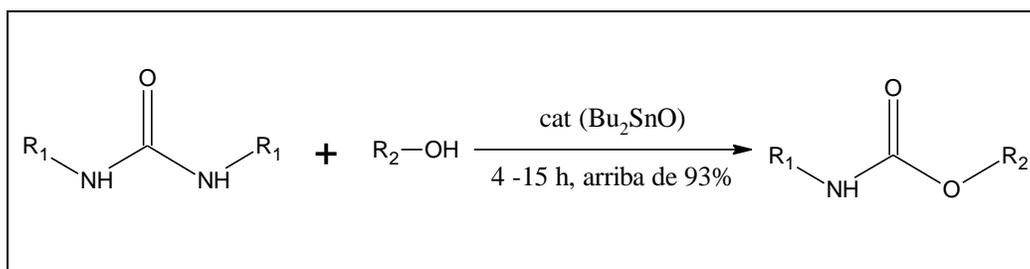


Fig. 8 Síntesis de Carbamatos usando Ureas y Alcohol.

#### 2.4.7.-Síntesis de Carbamatos usando compuestos Carbonilo.

Un método libre de disolvente para la síntesis de enol carbamatos a través de la reacción de diversos tipos de compuestos de carbonilo con N, N-diisopropil cloruro de carbamoilo (Fig. 9). (Seijas, J; *et al*, 2007)

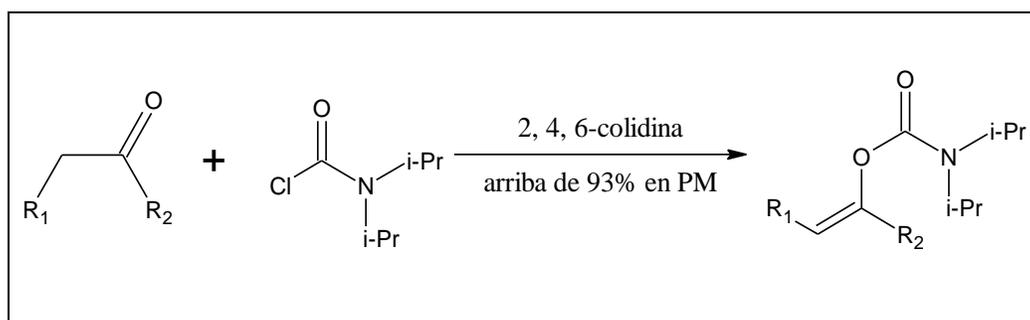


Fig. 9 Síntesis de Carbamatos usando compuestos Carbonilo.

#### 2.4.8.-Síntesis de Carbamatos utilizando Oximas.

Se ha descrito la síntesis de diversos carbamatos aromáticos sustituidos a través de la reacción de una variedad de oximas aromáticas con alcoholes utilizando metil trioxo renio,  $\text{MeReO}_3$ , (OMR, por sus siglas en inglés) y peróxido de urea (UHP, por sus siglas en inglés) (Fig. 10). (Cardona, F; *et al*, 2004)

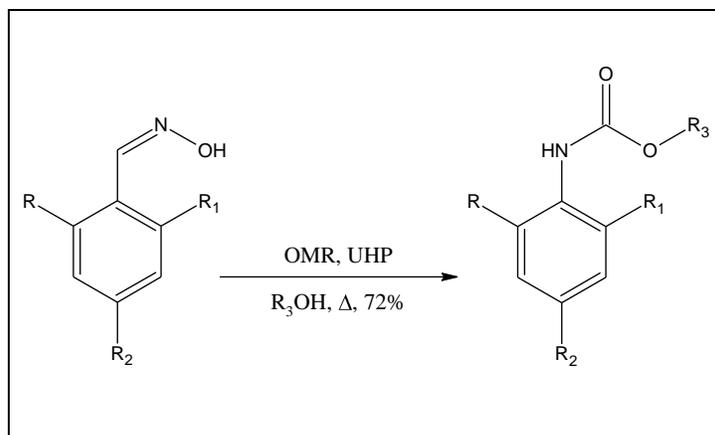


Fig. 10 Síntesis de Carbamatos utilizando Oximas.

#### 2.4.9.-Síntesis de Carbamatos utilizando Zinc como catalizador.

La reacción entre clor formiato con un grupo amino en presencia de zinc es notablemente rápida y conduce a altos rendimientos. Este método es muy simple y aplicable para la síntesis de alquil y aril carbamatos además de carbamatos heterocíclicos (Fig. 11). (Yadav, J; *et al*, 1998)

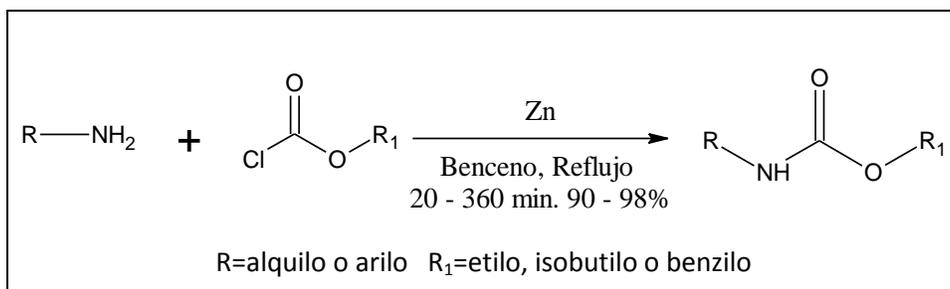


Fig. 11 Síntesis de Carbamatos utilizando Zinc como catalizador.

## 2.5.-TRANSPOSICIONES.

### 2.5.1.-Transposición de Hoffmann.

Generalmente la transposición de Hoffmann convierte amidas primarias en aminas utilizando NaOH acuoso y Br<sub>2</sub>. En los últimos años, se ha utilizado para la síntesis de carbamatos a través de la participación de un isocianato intermediario. Varios investigadores han concentrado sus esfuerzos en esta reacción de transposición a fin de lograr una síntesis eficiente de carbamatos. Actualmente se ha reportado un método eficiente para la síntesis de metil carbamatos desde amidas primarias de alquilo y arilo, para obtener el correspondiente carbamato con excelentes rendimientos (Fig. 12). (Huang, X; *et al*, 1997) (Huang, X; *et al*, 1997)

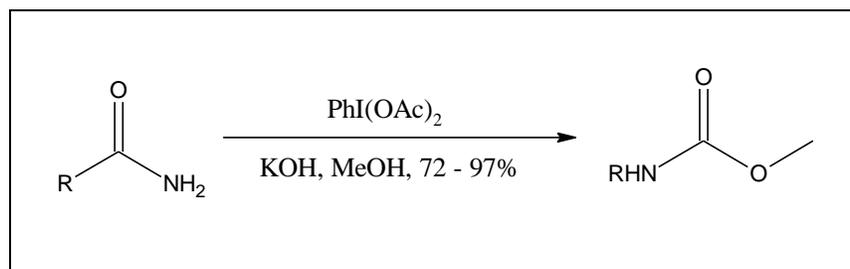


Fig. 12 Transposición de Hoffmann.

### 2.5.2.-Transposición de Curtius.

La transposición de Curtius implica la pirólisis de azidas de acilo para producir isocianato. Los isocianatos se pueden tratar con alcoholes para formar los correspondientes carbamatos (Fig. 13). En los últimos años, ha aumentado el interés entre los químicos por sintetizar carbamatos a través de la transposición de Curtius utilizando la captura del isocianato intermediario con un alcohol. (Lebel, H; y Leogane, O; 2006)

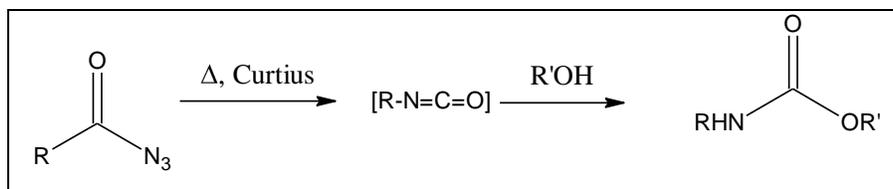


Fig. 13 Transposición de Curtius.

### 2.5.3.-Transposición de Lossen.

El reordenamiento Lossen es una reacción química útil en la que ácidos hidroxámicos asociados a oxígeno se puede convertir en el correspondiente isocianato. Los carbamatos se pueden sintetizar a través de la captura *in situ* del isocianato intermediario con un alcohol (Fig. 14). (Hamon, F; *et al*, 2009)

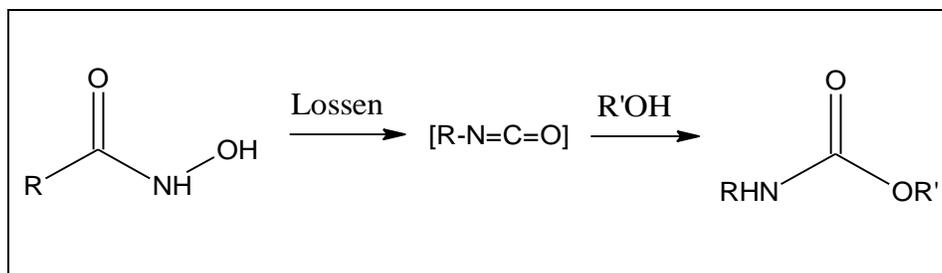


Fig. 14 Transposición de Lossen.

**Tabla 1. Resumen de las Síntesis de Carbamatos.**

Nombre	Rendimiento	Tiempo de Reacción	Ventajas	Desventajas
Fosgenación	68-75%	24 h	Se puede utilizar fosgeno, difosgeno o trifosgeno.	El fosgeno es altamente tóxico.
Carbonilación Reductiva de Nitrocompuestos	79-93%	NR	Se usan catalizadores metálicos recuperables.	Es complicada la remoción del catalizador
Carbonilación Oxidativa de Aminas	NR	NR	Se usan catalizadores metálicos recuperables.	Se requiere un sistema cerrado que soporte 3 atm.
Utilizando CO <sub>2</sub>	6-25%	45 h	Es barato, seguro y en un solo paso.	Se requiere un sistema cerrado y requiere de un largo tiempo de reacción.
Utilizando Cianato de Sodio	60-95%	30-60 min.	Se obtiene buen rendimiento y en poco tiempo de reacción.	Se utilizan diferentes ácidos soportados en sílice o Al(HSO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>
Utilizando Ureas y Alcoholes	93%	4-15 h	Obtención de altos rendimientos.	Requiere DBTO para optimizar y es difícil la remoción del catalizador.
Utilizando Compuestos Carbonilo	93%	16 h	Obtención de altos rendimientos.	Las materias primas limitan la diversificación de carbamatos a obtener.
Utilizando Oximas	72%	NR	Útil para la producción de diversos carbamatos aromáticos.	EL peróxido de urea caduca rápidamente, difícil la remoción del MeReO <sub>3</sub> .
Utilizando Zn	90-98%	20-360 min.	Excelente rendimiento y el Zn es reutilizable.	El proceso para remover el Zn del producto re reacción es complicado.
T. de Hoffmann	72-97%	NR	Obtención de altos rendimientos.	Sólo se producen metilcarbamatos.
T. de Curtius	86%	NR	Buen rendimiento	Se lleva a cabo en 2 pasos y se requiere temperatura elevada.
T. de Lossen	67-99%	NR	Obtención de altos rendimientos.	Se lleva a cabo en 2 pasos.

NR= No Reportado

## **2.6.-GARRAPATAS.**

Las garrapatas son ectoparásitos importantes por su voraz actividad hematófaga, que es su fuente alimentaria. También son importantes porque pueden transmitir muchos endoparásitos, bacterias, virus, rickettsias y otros organismos patógenos.

Las garrapatas de importancia veterinaria pueden dividirse en dos familias: *Argasidae* o garrapatas blandas e *Ixodidae* o garrapatas duras. Las primeras carecen de escudo, la placa dura y quitinosa que cubre su cuerpo. El aparato bucal de la garrapata blanda no puede observarse desde la cara posterior. Las garrapatas de la familia *Ixodidae* presentan un escudo quitinoso duro, que recubre todo el dorso del macho y un tercio o menos de la hembra, según el grado de ingurgitación que presenten. Como regla esencial, los machos son más pequeños que las hembras.

En la familia *Ixodidae* existen varios géneros que tienen importancia económica entre las que se incluyen: *Rhipicephalus*, *Ixodes*, *Dermacentor*, *Amblyomma*, *Boophilus* y *Haemaphysalis*. (Rodríguez, *et al*, 2005)

La garrapata es conocida desde el siglo XIX, en 1887, Canestrini en Paraguay descubrió la *Boophilus microplus*, denominada en este tiempo como *Haemophysalis micropla*. (Cordero, *et al*, 2000)

### **2.6.1.-Garrapatas *Boophilus*.**

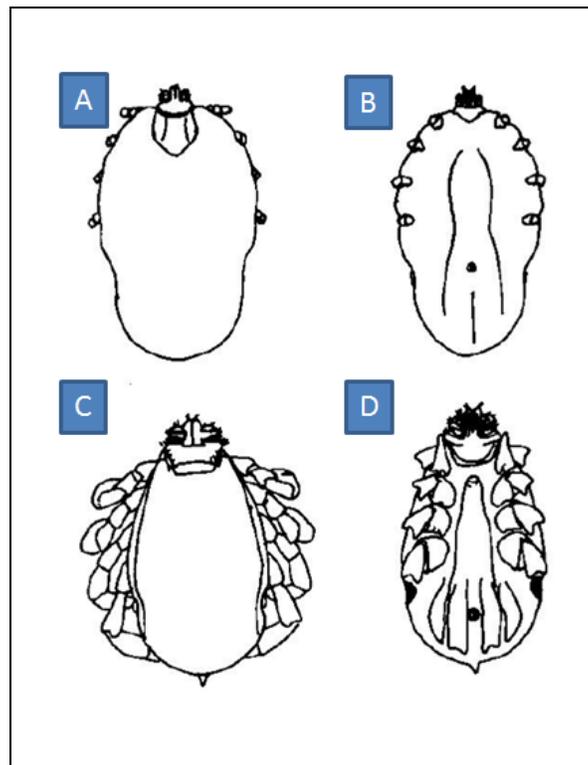
Las garrapatas del género *Boophilus* es de un solo hospedador (Rodríguez, *et al*, 2005) (Li, *et al* 2004), se dan en regiones tropicales y subtropicales. Atacan sobretodo a los bovinos, a los ciervos, pero también se fijan a los caballos y ocasionalmente a las ovejas y cabras. No atacan a perros y gatos. Las especies del género *Boophilus* tienden a predominar en pastos despejados con pocos arbustos o maleza. (Junquera, 2009)

Tienen una importancia histórica, ya que fue el primer artrópodo identificado como hospedador intermediario de un parasito protozoario, *Babesia bigemina*, del ganado bovino. Debido a que se trata de una garrapata de un solo hospedador, la larva, la ninfa y el adulto pueden encontrarse en el ganado bovino y no abandona al hospedador hasta haber cumplido su ciclo biológico vital. Los animales con infestación grave pueden padecer anemia, (Rodríguez, *et al*, 2005) intoxicación, daño

físico a las pieles y la transmisión de organismos que causan enfermedades al ganado. (Baxter, *et al*, 1999)

### 2.6.2.-Biología y Ciclo Vital.

*Boophilus microplus* es la garrapata más dañina en México, América Latina, Australia, África y Asia. (Baxter, *et al*, 1999) Machos y hembras son relativamente pequeños (3-5 mm) pero las hembras repletas pueden alcanzar 1.2 cm. (Junquera, 2009)

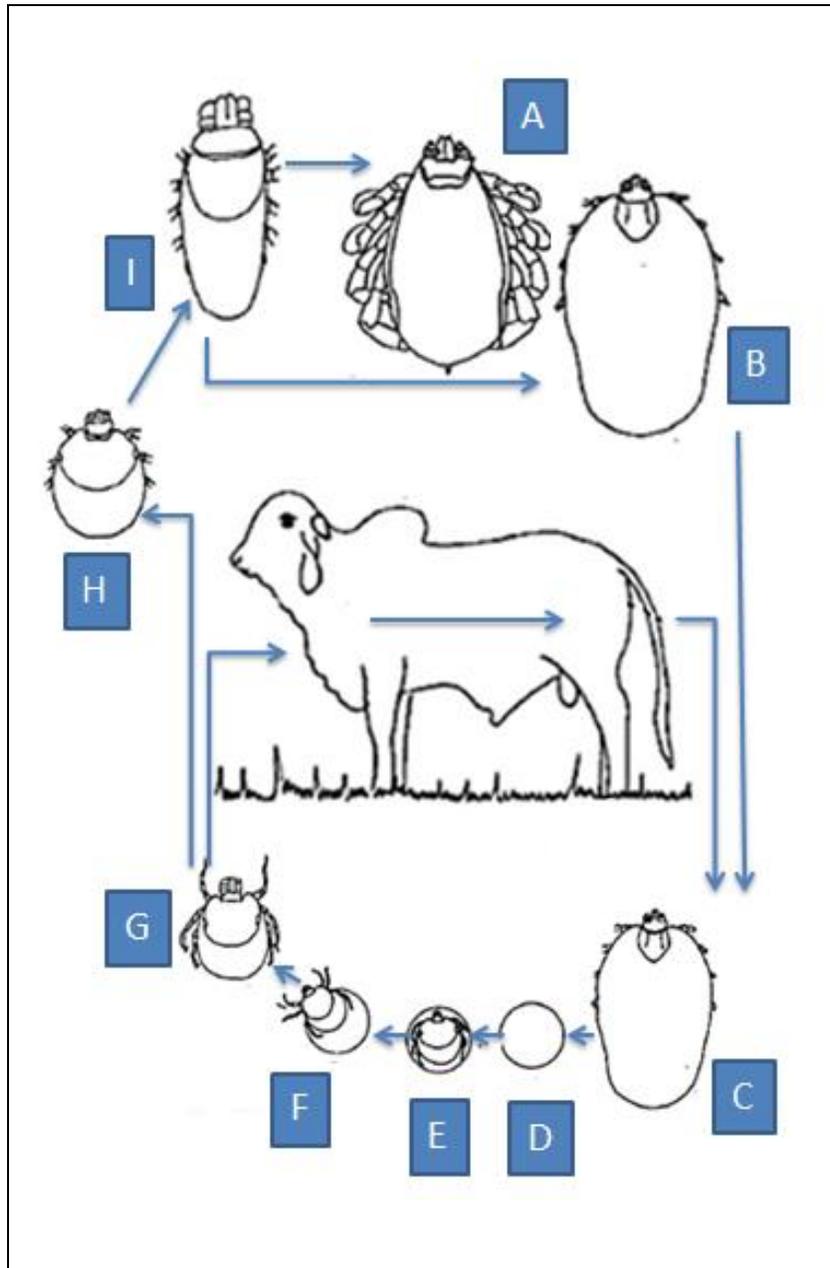


**Fig. 15 Garrapata *Boophilus microplus*.**

A. Hembra vista dorsal; B. Hembra vista ventral; C. Macho vista dorsal; D. Macho vista ventral. (Quiroz Romero, 1984)

Cada hembra pone entre 2 000 y 10 000 huevos. (Pumarola, *et al*, 1987) Estos tardan entre 15 y 17 días en eclosionar, según las condiciones climáticas: el calor y la humedad aceleran el proceso. (Cordero, *et al*, 2000) Las larvas apenas se desplazan del lugar donde nacieron. Pero pueden ser fácilmente transportadas a otros pastos por hospedadores alternativos o por inundaciones. En períodos secos y templados pueden sobrevivir hasta 4 meses sin encontrar un nuevo hospedador. En el suelo, las larvas se suben a las hierbas o arbustos esperando que pase un hospedador para adherirse a él. Una vez sobre el hospedador se fijan a él, comienzan a ingerir sangre y completan

su desarrollo a adultos en unas 2 semanas. Las hembras repletas de sangre se dejan caer al suelo donde ponen los huevos y mueren. (Junquera, 2009)

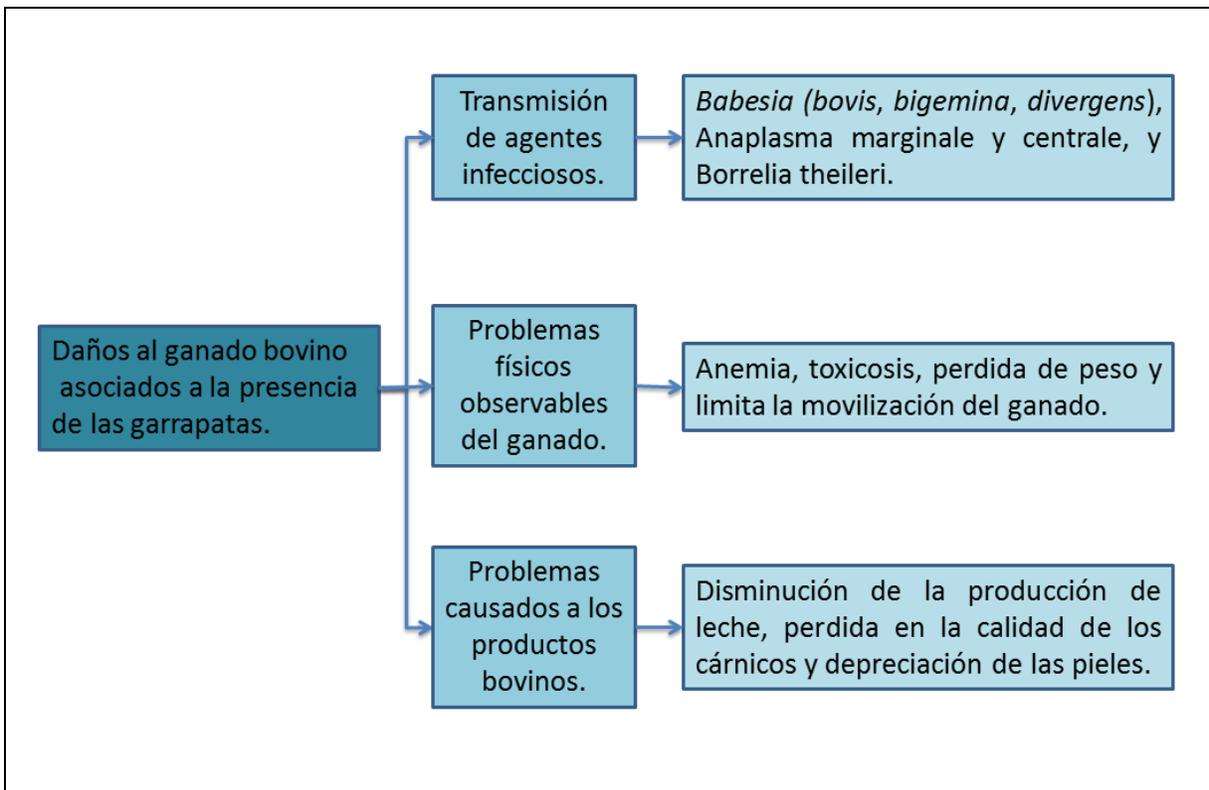


**Fig. 16** Ciclo biológico de la garrapata *Boophilus microplus*.

A. Macho; B. Hembra ovígera; C. Hembra de oviposición; D. Huevo en incubación; E. Huevo con larva; F. Larva en eclosión en el suelo; G. Larva en ayuno; H. Larva alimentándose; I. Ninfa. (Quiroz Romero, 1984)

### 2.6.3.-Importancia Económica.

Como se menciona anteriormente, la garrapata del genero *Boophilus* ocupa zonas extensas alrededor del mundo además sin duda es el ectoparásito más dañino para el ganado bovino (Junquera, 2009), lo cual significa que se ha convertido en una plaga de gran importancia económica debido a las enormes pérdidas generadas para los productores (gasto en ixodicidas y por la transmisión de enfermedades infecciosas) en muchos países y hablando específicamente de México se estiman pérdidas aproximadamente de 48 millones de dólares anualmente. (Jiménez Hernández, 2011). El Esquema 2 muestra los principales daños a los bovinos causados por las garrapatas.



Esquema 2 Daños al ganado bovino asociados a la presencia de las garrapatas.

#### **2.6.4.-Prevención y Control.**

A pesar de inversiones en investigación, desarrollo de nuevos productos y campañas de erradicación contra la garrapata *Boophilus microplus* sigue siendo un problema nacional importante para los productores de ganado bovino; porque es sencillo matar unas cuantas garrapatas encontradas en un animal, pero es más complejo controlar una plaga contenida en un pastizal.

##### **2.6.4.1.-Vacunas.**

En el mercado se encuentran disponibles vacunas contra *B. microplus*. Se basan sobre todo en el antígeno recombinante Bm86, un polipéptido del intestino de las garrapatas. Estas ingieren el anticuerpo correspondiente al chupar sangre de un hospedador vacunado. Los anticuerpos destruyen poco a poco las células digestivas de la garrapata y acaban causando su muerte. (Junquera, 2009)

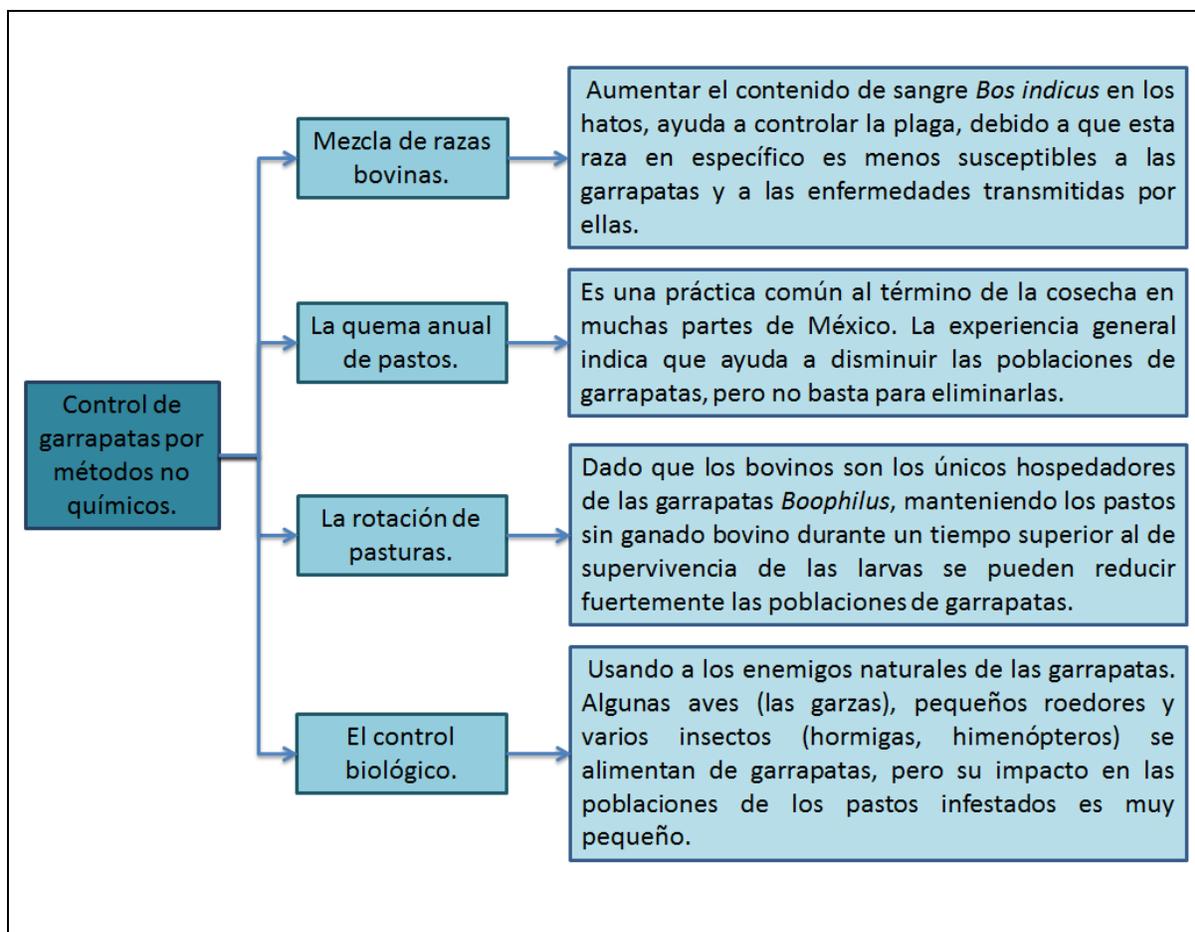
La vacuna TickGARD® PLUS contiene el antígeno Bm86 (86 Kda) que está situado en la superficie de las células del intestino de la garrapata *B. microplus*. Cuando un bovino es vacunado con el antígeno Bm86 se produce una reacción inmunológica mediada por anticuerpos. Los anticuerpos específicos producen la lisis de las células del intestino de la garrapata. (Odongo, *et al*, 2007)

La vacuna Tick Vac® MK, sirve para el control de garrapatas *Boophilus microplus*. Contiene antígeno obtenido de la proteína integral de larvas de dichos parásitos libres de patógenos, en combinación con un preservativo y adyuvante, y en presentación de suspensión oleosa de 2 mL. (Tecnoquímicas, 2011), ésta es una de las vacunas que se encuentran disponibles actualmente en el mercado.

El mayor inconveniente de estas vacunas es que el antígeno no se introduce en el hospedador durante la picadura, lo que demanda inyecciones periódicas de refuerzo. Otro inconveniente es que la vacuna no evita que el ganado se infeste con las garrapatas presentes en los pastos tras la vacunación, por lo tanto el ganado requiere seguir siendo tratado con acaricidas clásicos. (Junquera, 2009)

### 2.6.4.2.-Antiparasitarios No Químicos.

El Esquema 3 muestra las diferentes formas en las que se puede controlar la infestación de garrapatas por medios no químicos.



Esquema 3 Control de garrapatas por métodos no químicos. (Junquera, 2009)

### 2.6.4.3.-Antiparasitarios Químicos.

Antes de hablar de los antiparasitarios químicos es conveniente saber que la FAO/OMS define el término plaguicida como cualquier sustancia o mezcla de ellas utilizada para prevenir o controlar plantas o animales indeseables e incluso aquellas otras destinadas a utilizarse como regulador del crecimiento de la planta, defoliante o desecante. (IUPA, 2006)

Los productos químicos para el control de garrapatas *Boophilus* se basan en acaricidas de contacto, en endectocidas sistémicos o en inhibidores del desarrollo de las garrapatas. La mayoría de los productos contra las garrapatas contienen ixodicidas de contacto (también llamados

garrapaticidas o acaricidas) pertenecientes a los organofosforados, piretroides o amidinas. (Junquera, 2009)

A continuación en la Tabla 2 se presentan datos relevantes sobre ixodicidas que se usaron en años anteriores y de uso actual.

**Tabla 2. Ixodicidas**

Familia.	Nombre.	Modo de uso.	Época de uso.
Organofosforados	Clorfenvinfos.	Baños de aspersion e inmersión.	70-90's
	Cumafos.		
	Etion.		
Piretroides.	Cipermetrina.	Baños de aspersion e inmersión y ungüento (listo para usar).	Actual.
	Deltametrina.		
	Flumetrina.		
Amidinas.	Amitraz.	Baños de aspersion e inmersión y ungüento (listo para usar).	Actual.
Fenilpirazoles*	Fipronil	Ungüento (listo para usar).	Actual
Benzoilureas.	Fluazuron	Ungüento (listo para usar).	Actual.

\*De uso exclusivo en Brasil. (Junquera, 2009), (ATSDR, 2009)

### 2.6.5.-Resistencia a los Ixodicidas.

La resistencia de *Boophilus microplus* a los ixodicidas está muy extendida por todo México (Pruett, et al, 2006) y Latinoamérica (Junquera, 2009) además de Australia (Baxter , et al, 1999) (Morgan, et al, 2009) y África. (Junquera, 2009)

Se trata sobre todo de resistencia a los órgano clorados (Junquera, 2009), a los organofosforados (OF), a los piretroides sintéticos (PS) y a las amidinas (AM). (Morgan, et al, 2009) (Baxter , et al, 1999) (Pruett, et al, 2006)

También se han descrito casos de resistencia a los endectocidas (Brasil y México) y al fipronil (Uruguay). Esto no hace menos preocupante la situación, pues, con la caída de los PS, el uso de ivermectina, otros endectocidas y fipronil para el control de las garrapatas ha aumentado considerablemente, lo cual puede generar especies multiresistentes (Junquera, 2009)

La incidencia de la resistencia varía mucho. Hay países como Kenia y Cuba donde hay relativamente pocos casos de resistencia a los PS, probablemente porque estos productos se introdujeron mucho más tarde que en otros países. La resistencia de *Boophilus* a los OF disminuye su eficacia y acorta el efecto residual, pero los productos siguen dando algún control durante un tiempo. En cambio, la resistencia a los PS alcanza rápidamente unos niveles tan altos, que los productos se vuelven totalmente inútiles.

La resistencia de *Boophilus* a las AM está menos extendida que la de los OF y PS. Las AM se introdujeron antes que los piretroides, pero estos se impusieron por su acción más rápida y porque también controlan a las moscas. Al extenderse la resistencia a los OF y a los PS, las AM han vuelto a usarse más, pues son la única alternativa de bajo precio disponible para baños de inmersión o aspersion. (Junquera, 2009)

#### **2.6.6.-Panorama General en México.**

La Fig. 16, muestra la situación en la que se encuentra nuestro país con respecto a la campaña nacional contra la garrapata *B. microplus*. En ella podemos observar las zonas que se encuentran libres de este parásito, las zonas en las que se ha controlado en cierta medida la infestación por garrapatas y la zona buffer que es la zona en la que se trabaja de manera conjunta con Estados Unidos de América para el control y erradicación de esta plaga.

Los ixodicidas han jugado un papel fundamental en el control de *B. microplus*. Sin embargo, como consecuencia del uso excesivo de productos químicos esta especie de garrapata ha desarrollado resistencia a la mayoría de las clases principales de acaricida. (Rosado-Aguilar, *et al*, 2008) Debido a la gran extensión de frontera contigua entre México y los Estados Unidos de América, existe un vínculo entre las actividades de control llevadas a cabo en nuestro país, donde esta garrapata sigue siendo endémica y Estados Unidos de América. Por lo tanto, el desarrollo de resistencia a los ixodicidas en poblaciones de garrapatas en México ha sido una gran preocupación para programas sociales en Estados Unidos de América. (Davey, *et al*, 2008)



Fig. 17 Campaña nacional contra la garrapata *B. microplus* en México. (Rodríguez-Vivas, et al, 2010)

En México, el primer caso de resistencia a OF por parte de la garrapata *B. microplus* fue detectado en un rancho cerca de Tuxpan en el estado de Veracruz en 1983. En 1986, los PS se introdujeron a México con el fin de aliviar los problemas de resistencia a la OF. La resistencia a estos productos se detectó por primera vez en 1993 y pronto se extendió. La formamidina, amitraz se introdujo para controlar las garrapatas resistentes a los OF, el uso de los PS se limitaba inicialmente debido al costo. El uso de amitraz se hizo más frecuente después de 1993, cuando la resistencia a la PS aumento y los esfuerzos de control de garrapatas en México eran mayores. El primer caso de resistencia al amitraz se confirmó en 2001 en una granja cerca de Emiliano Zapata, Tabasco. En el sur de México, el amitraz es el acaricida principal utilizado para el control de garrapatas en el ganado. (Rosado-Aguilar, et al, 2008)

Actualmente en México existe la Campaña Nacional contra la garrapata *Boophilus*, la cual se encuentra regulada por la Norma Oficial Mexicana NOM-019-ZOO-1994 Campaña nacional contra la garrapata *Boophilus ssp*, la cual indica que se deben aplicar las medidas sanitarias de prevención, control, diagnóstico y vigilancia epidemiológica para con las garrapata *Boophilus* y trazabilidad, control de la movilización, transporte, tránsito y comercialización de bovinos. Esta campaña es resultado de que en 1993 se detectó el aumento de la resistencia a los PS por parte de las garrapatas (SAGARPA, NOM-019-ZOO-1994 Campaña Nacional contra la Garrapata *Boophilus ssp.*, 1995), aun así que en 2001 se detectó resistencia al amitraz esta campaña no ha sido modificada.

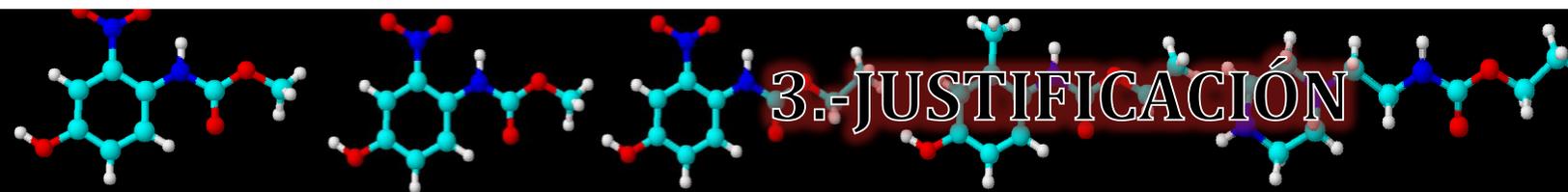
SAGARPA (octubre, 2011) declaró que “las localidades que están libres de la garrapata son las zonas de Baja California Sur, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Durango, Zacatecas, el Altiplano de San Luis Potosí, Guanajuato, Hidalgo, México, Puebla y todo el territorio de los estados de Baja California, Sonora, Aguascalientes y Tlaxcala, así como el Distrito Federal” (SAGARPA, 2011), esto es fruto de los trabajos realizados desde 1995 por la Campaña nacional contra la garrapata *Boophilus ssp*.

De acuerdo con estudios llevados a cabo en la FES-C en la Tabla 3 se aprecia que no se requiere una gran cantidad en mg de compuesto para inhibir al 95% el crecimiento de la cepa, revelando que algunos de los compuestos de la serie LQM-900 tienen potencial actividad ixodicida.

**Tabla 3 Resultados de IC<sub>95</sub> (mg/mL) obtenidos de los LQM-919, LQM-917 y LQM-996.**

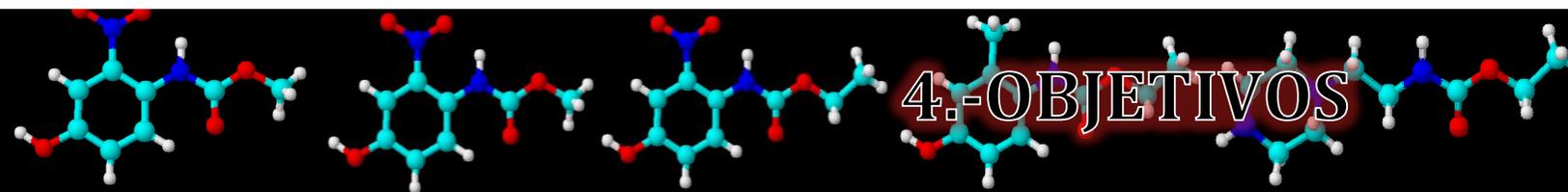
Cepa	LQM-919	LQM-917	LQM-996
San Alfonso	0.007-0.015	0.010-0.025	0.021-0.030
La Mora	0.006-0.018	0.012-0.027	0.028-0.036
De Campo	0.043-0.081	0.006-0.022	0.053-0.071

(Flores, 2010)



### 3.-JUSTIFICACIÓN

La garrapata *B. microplus* es un ectoparásito que provoca grandes problemas a nivel mundial y particularmente afecta al ganado bovino Mexicano, que habita zonas tropicales y subtropicales, porque transmiten diversos agentes infecciosos tales como: *Babesia (bovis, bigemina, divergens)*, *Anaplasma marginale y centrale*, y *Borrelia theileri* (Junquera, Parasitos del ganado, perros y gatos, 2007) (Li, *et al*, 2004), a su vez provocan pérdida de peso, depreciación de sus pieles, limita la movilización y comercialización del mismo, por las regulaciones sanitarias de cada país; y específicamente en México provocan una pérdida anual de 48 millones USD (Jiménez, 2011). Es por esto que es necesario proponer y sintetizar nuevos compuestos que ayuden al control y erradicación de las garrapatas, debido a que éstas han generando resistencia a los productos que se encuentran actualmente en el mercado. Cabe mencionar que continuar con esta investigación ofrecerá beneficios a largo plazo en la producción ganadera nacional.



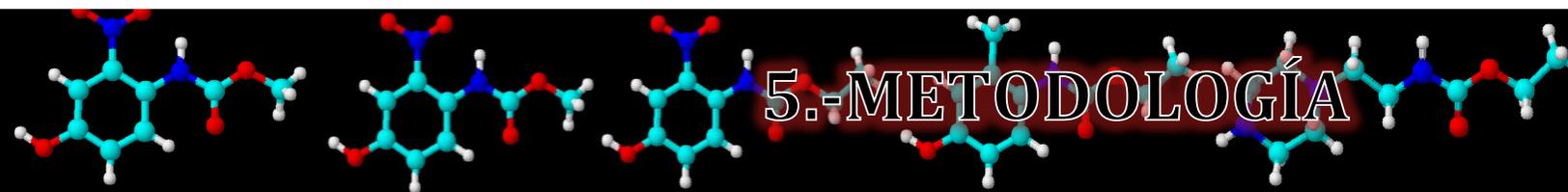
## **4.-OBJETIVOS**

### **4.1.-OBJETIVO GENERAL**

- Realizar la síntesis química de derivados del ácido carbámico (de la serie LQM-900) y caracterizarlos espectroscópicamente.

### **4.2.-OBJETIVOS PARTICULARES**

- Sintetizar químicamente cinco diferentes compuestos derivados del ácido carbámico.
- Purificar los carbamatos obtenidos empleando técnicas orgánicas.
- Caracterizar estructuralmente los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas [espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN<sup>13</sup>C y RMN<sup>1</sup>H)].



## 5.-METODOLOGÍA

La Fig. 18 muestra de forma general la ruta sintética para la preparación de los derivados del ácido carbámico, haciendo reaccionar una amina con cloroformiato en acetona como medio de reacción y baño de hielo y/o irradiación infrarroja.

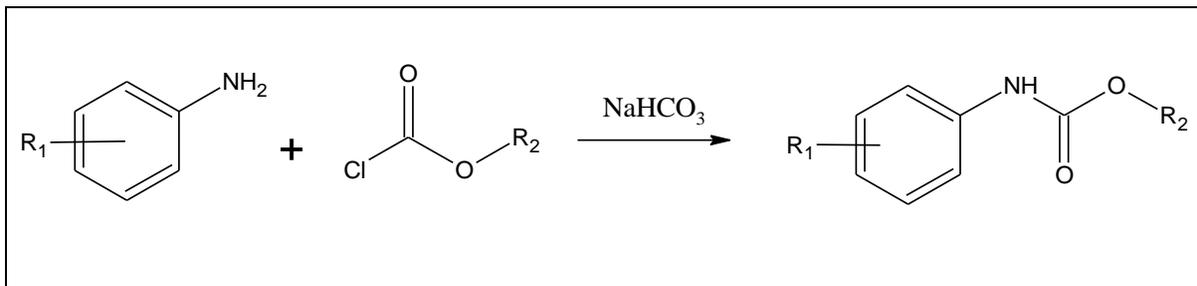


Fig. 18 Ruta sintética propuesta.

La Tabla 4 muestra las materias primas de las cuales se partió para la síntesis de carbamatos.

Tabla 4 Materias Primas.

<p>4-Amino-3-nitrofenol.</p>	<p>4-Amino-3-metilfenol.</p>
<p>2-Chlorobencilamina.</p>	<p>2-Piperacina-1-il-etanamina.</p>
<p>Cloroformiato de metilo.</p>	<p>Cloroformiato de etilo.</p>

A decorative banner at the bottom of the page features a black background with a glowing red and white border. Inside the banner, several ball-and-stick molecular models are arranged horizontally. The text "6.-PRÓCEDIMIENTO EXPERIMENTAL" is written in a white, serif font with a red outline, centered within the banner.

## 6.-PRÓCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

## 6.-PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Para la síntesis de cada uno de los compuestos, se coloca cada materia prima en el siguiente orden: bicarbonato de sodio y acetona como medio de reacción, después se agrega la amina y se pone en baño de hielo con agitación constante, por último se agrega el cloroformiato de etilo o metilo gota a gota. La reacción se sigue por cromatografía de capa fina (CCF), utilizando como sistema de elución hexano/acetato de etilo y luz ultravioleta o yodo como reveladores. Si el progreso de la reacción es lento se procede a irradiar con luz infrarroja.

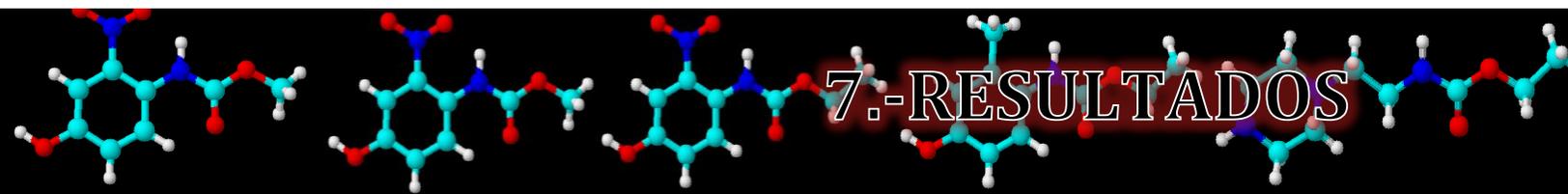
Una vez terminada la reacción se agrega carbón activado, para remover impurezas. Si con el paso anterior no se retiran las impurezas es necesario realizar una cromatografía de columna (CC) como método de separación y purificación. Por último al producto puro se le mide el punto de fusión.

### 6.1.-CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Cada uno de los cinco compuestos sintetizados se caracterizaron con ayuda de las siguientes técnicas: espectroscopia de infrarrojo (IR) y solo cuatro de ellos (LQM-931-A, LQM-931-B, LQM-932-A y LQM-933-A) con resonancia magnética nuclear de carbono trece (RMN<sup>13</sup>C) y resonancia magnética nuclear de hidrogeno (RMN<sup>1</sup>H).

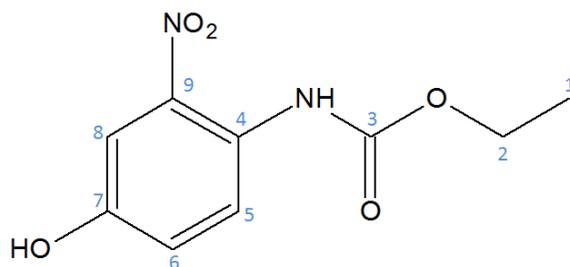
Espectroscopia de Infrarrojo. Los espectros de IR fueron realizados en un equipo NICOLET iS10 spectrometer Thermo Scientific, adaptado con un accesorio Smart Orbit Thermo Scientific.

Resonancia Magnética Nuclear (<sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H). Los espectros de RMN<sup>13</sup> C y RMN<sup>1</sup> H se obtuvieron en un equipo Jeol de 300 MHz, utilizando como disolvente cloroformo deuterado y DMSO deuterado.



## 7.-RESULTADOS

### 7.1.-LQM-931-A



La numeración es únicamente con el fin de identificar a cada uno de los carbonos.

Nombre: 4-Hidroxi-2-nitrofenilcarbamato de etilo.

Rendimiento: 45.5723%

Punto de Fusión: 60-62°C

Estado y características físicas: Sólido con forma de agujas de color amarillo canario.

#### IR (cm<sup>-1</sup>)

NH	3361.69
C <sub>sp</sub> <sup>2</sup> -H	3099.58
C <sub>sp</sub> <sup>3</sup> -H	2992.24
Aromáticos	2100 - 1750
C=O	1717.02
C=C	1627.12
NO <sub>2</sub>	1519.67 y 1448.79

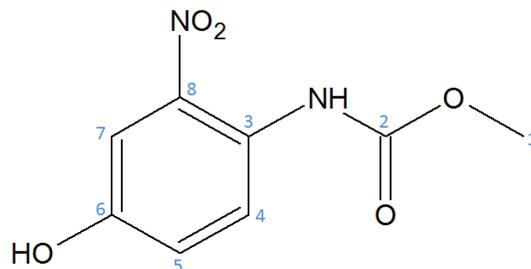
#### RMN<sup>13</sup>C (ppm)

C 1 metilo (q)	14.329
C 2 metileno (t)	62.073
C 8 anillo aromático (d)	118.269
C 6 anillo aromático (d)	121.624
C 5 anillo aromático (d)	129.002
C 4 unido a NH (s)	133.422
C 9 unido a NO <sub>2</sub> (s)	135.656
C 3 carbonilo (s)	144.839
C 7 unido a OH (s)	153.065

#### RMN<sup>1</sup>H (ppm)

Hidrógenos unidos a C 1 (t)	1.3 – 1.5
Hidrógenos unidos a C 2 (q)	4.3 – 4.4
NH (s)	7.3
OH (s)	7.5
Hidrógeno unido a C 5 (d)	8.1
Hidrógeno unido a C 6 (d)	8.6
Hidrógeno unido a C 8 (s)	9.8

## 7.2.-LQM-931-B



Nombre: 4-Hidroxi-2-nitrofenilcarbamato de metilo

Rendimiento: 92.5310%

Punto de Fusión: 194-196°C

Estado y características físicas: Sólido amorfo de color amarillo pastel.

### IR (cm<sup>-1</sup>)

NH	3277.56
C <sub>sp</sub> <sup>3</sup> -H	2958.15
Aromáticos	2000 – 1670
C=O	1697.93
C=C	1634.81
NO <sub>2</sub>	1500 y 1454.92

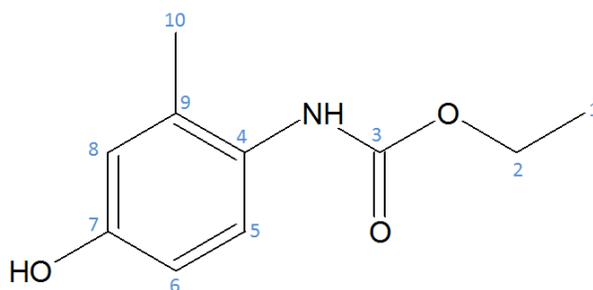
### RMN<sup>13</sup>C (ppm)

C 1 metilo (q)	52.017
C 7 anillo aromático (d)	110.532
C 5 anillo aromático (d)	121.225
C 4 anillo aromático (d)	123.241
C 3 unido a NH (s)	127.116
C 8 unido a NO <sub>2</sub> (s)	142.821
C 6 unido a OH (s)	154.315
C 2 carbonilo (s)	154.401

### RMN<sup>1</sup>H (ppm)

Hidrógenos unidos a C 1 (s)	3.6
NH (s)	7.1
Hidrógenos unidos al anillo aromático C 4 (d), C 5 (s) y C 7 (s)	7.4 – 7.1
OH (s)	9.4

### 7.3.-LQM-932-A



Nombre: 4-Hidroxi-2-metilfenilcarbamato de etilo.

Rendimiento: 90.3158%

Punto de Fusión: 86-88°C

Estado y características físicas: Sólido amorfo de color blanco.

#### IR (cm<sup>-1</sup>)

NH	3274.88
C <sub>sp</sub> <sup>2</sup> -H	2986.27
C <sub>sp</sub> <sup>3</sup> -H	2928.86
Aromáticos	2000 – 1750
C=O	1688.90
C=C	1622.05

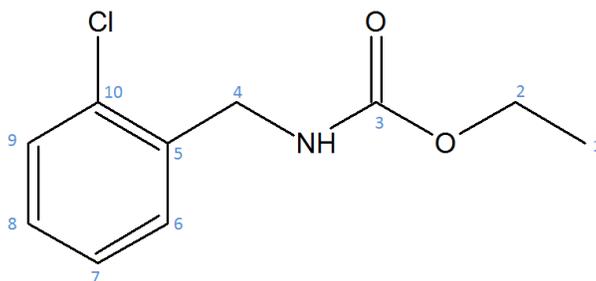
#### RMN<sup>13</sup>C (ppm)

C 1 metilo (q)	14.484
C 10 metilo (q)	17.691
C 2 metileno (t)	61.521
C 6 anillo aromático (q)	113.546
C 8 anillo aromático (q)	117.289
C 5 anillo aromático (q)	126.052
C 4 unido a NH (s)	127.328
C 9 unido a metilo (s)	133.344
C 7 unido a OH (s)	154.107
C 3 carbonilo (s)	155.711

#### RMN<sup>1</sup>H (ppm)

Hidrógenos unidos a C 1 (t)	1.3
Hidrógenos unidos a C 10 (s)	2.1
Hidrógenos unidos a C 2 (q)	4.2
NH (s)	6.3
Hidrógenos unidos al anillo aromático C 5 (d), C 6 (d) y C 8 (s)	7.0 – 6.4
OH (s)	7.2

#### 7.4.-LQM-933-A



Nombre: 2-clorobencilcarbamato de etilo.

Rendimiento: 67.8363%

Punto de Fusión: No aplica.

Estado y características físicas: Líquido de color amarillo claro traslucido.

#### IR (cm<sup>-1</sup>)

NH	3323.34
C <sub>sp</sub> <sup>2</sup> -H	3075.00
C <sub>sp</sub> <sup>3</sup> -H	2979.65
Aromáticos	2000 – 2250
C=O	1692.17
C=C	1630.00

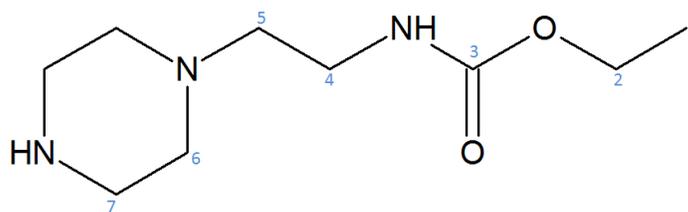
#### RMN<sup>13</sup>C (ppm)

C 1 metilo (q)	14.539
C 4 metileno (t)	42.851
C 2 metileno (t)	60.968
C 7 anillo aromático (d)	126.978
C 8 anillo aromático (d)	128.776
C 6 anillo aromático (d)	129.437
C 9 anillo aromático (d)	129.749
C 10 unido a cloro (s)	133.414
C 5 anillo aromático (s)	136.029
C 3 carbonilo (s)	156.559

#### RMN<sup>1</sup>H (ppm)

Hidrógenos unidos a C 1 (t)	1.25
Hidrógenos unidos a C 2 (q)	4.1
Hidrógenos unidos a C 4 (s)	4.4
NH (s)	5.2
Hidrógenos unidos al anillo aromático C 6 (t), C 7(dd), C 8 (dd) y C 9 (t)	7.4 – 7.2

### 7.5.-LQM-934-A



Nombre: 2-piperazil-1-il-etilcarbamato de etilo.

Rendimiento: 62.4095%

Punto de Fusión: 155-157°C

Estado y características físicas: Sólido amorfo de color blanco aperlado.

IR (cm <sup>-1</sup> )	
NH	3357.25
C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -H	2942.81
C=O	1688.20

Las estructuras de cada uno de los carbamatos sintetizados fueron propuestas con los espectros de IR, RMN y con ayuda del conocimiento previo que se tiene de la serie LQM-900 del comportamiento de la materia prima en reacción además, se deduce por analogía el sitio mas probable en donde se unen los componentes de reacción; pudiendo así prescindir por el momento del espectro de masas.

A continuación la Tabla 5 muestra de manera resumida el rendimiento obtenido para cada uno de los carbamatos.

**Tabla 5 Resumen de los rendimientos obtenidos.**

Clave	Rendimiento (%)
LQM-931-A	45.5723
LQM-931-B	92.5310
LQM-932-A	90.3158
LQM-933-A	67.8363
LQM-934-A	62.4095



## 8.-DISCUSIÓN DE RESULTADOS

## 8.-DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Existen diversos métodos para la síntesis de carbamatos a partir de una gran cantidad de materias primas diferentes, en el presente trabajo de investigación experimental se propuso y se puso en práctica la modificación de la reacción de un cloroformiato con una amina en presencia de zinc para la producción de carbamatos (Yadav, J; *et al*, 1998), en este caso se elimina al zinc que actúa como catalizador y se sustituye por irradiación infrarroja, así se disminuye el impacto en el medio ambiente con la eliminación del paso en el que se tendría que remover al zinc en la parte de la purificación del compuesto produciendo menos residuos, ahorrando tiempo y a su vez obteniendo mejores rendimientos.

La Tabla 6, muestra los puntos de fusión de los carbamatos obtenidos y muestra que existe un intervalo de 2°C a partir de que comienzan a cambiar de estado sólido y hasta que terminan por fundirse completamente, lo cual indica que los compuestos se encuentran puros.

**Tabla 6 Punto de fusión.**

Clave	Punto de fusión (°C)
LQM-931-A	60 – 62
LQM-931-B	194 – 196
LQM-932-A	86 – 88
LQM-934-A	155 – 157

No aparece el LQM-933-A, debido a que se encuentra en estado líquido.

En la Fig. 19 aparece la propuesta del mecanismo de reacción de la síntesis. En ella se muestra como el par de electrones de la amina ataca al carbón electrófilo del halogenuro de acilo formando un intermediario tetraédrico. Posteriormente el oxígeno al regresar el par de electrones al carbono elimina al ion cloruro debido a que es un buen grupo saliente. Por último el ion cloruro sustrae a uno de los hidrógenos unidos al nitrógeno para así formar el carbamato correspondiente.

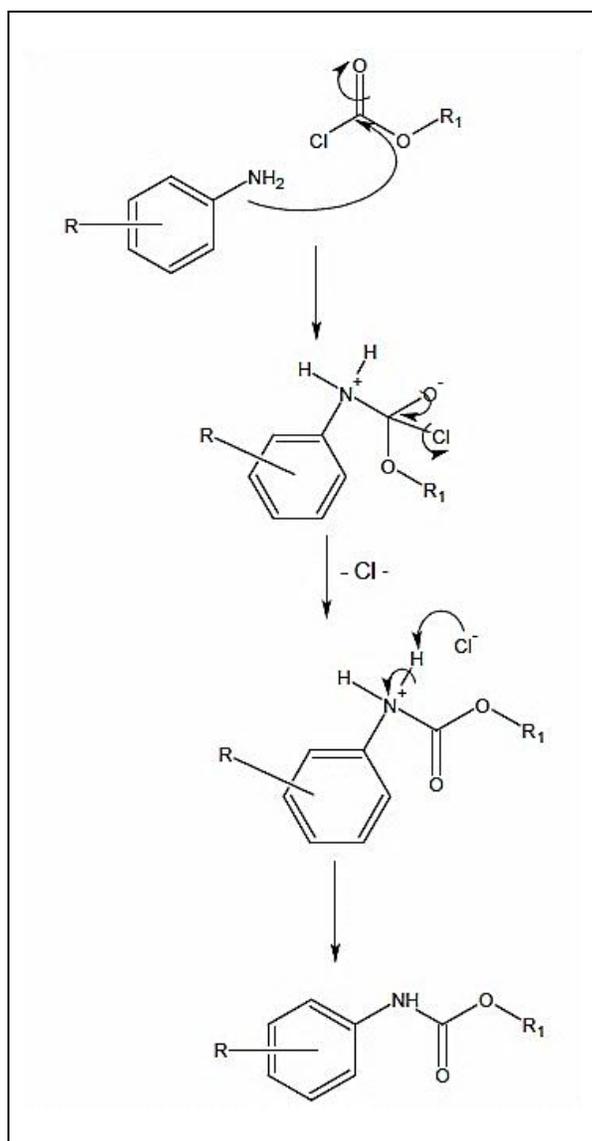


Fig. 19 Mecanismo de reacción para la síntesis de carbamatos.

## 8.1.-Análisis Espectroscópico.

Debido a la similitud estructural entre los carbamatos sintetizados en el presente trabajo, el análisis espectroscópico solo se realizará para el LQM-931-A.

### 8.1.1.-Espectro de IR.

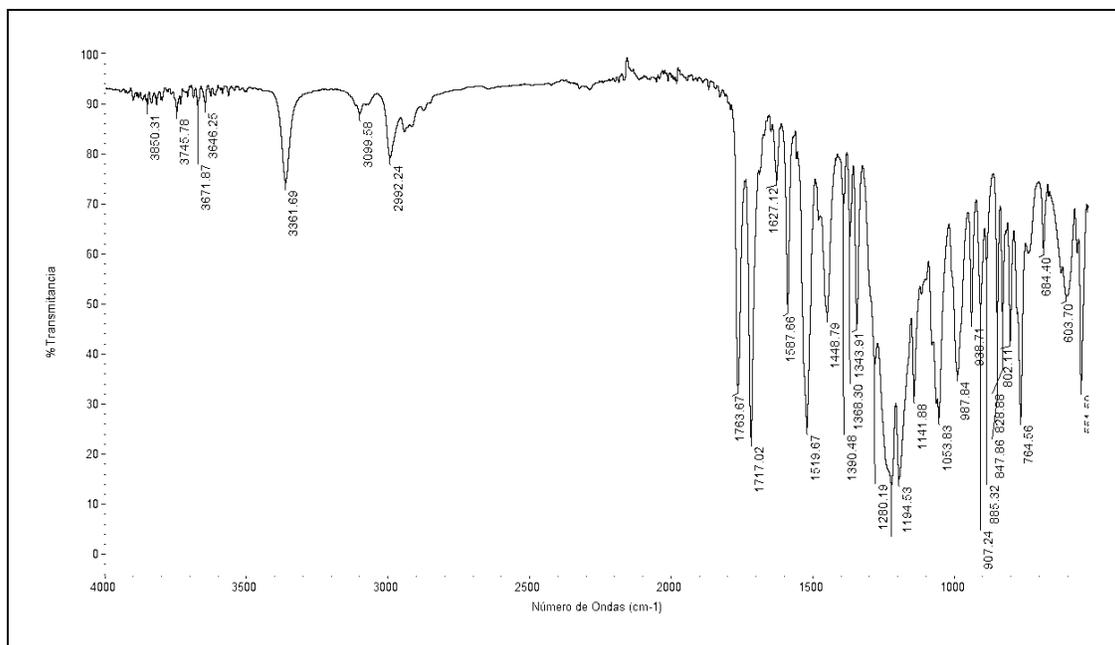


Fig. 20 Espectro de IR del LQM-931-A.

La Fig. 21 muestra los grupos funcionales que se espera observar el espectro de IR de el LQM-931-A, siendo prioritarios los grupos funcionales que conforman al carbamato, el grupo amino ( $R-NH-CO-O-R'$ ) y el grupo carbonilo ( $R-NH-CO-O-R'$ ) que se encuentran señalados en rojo y los grupos funcionales propios de la molécula en azul.

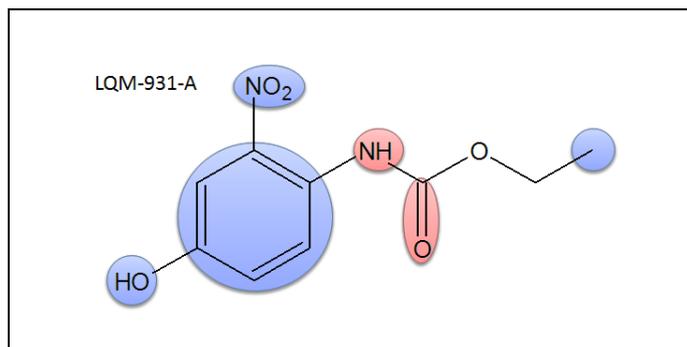
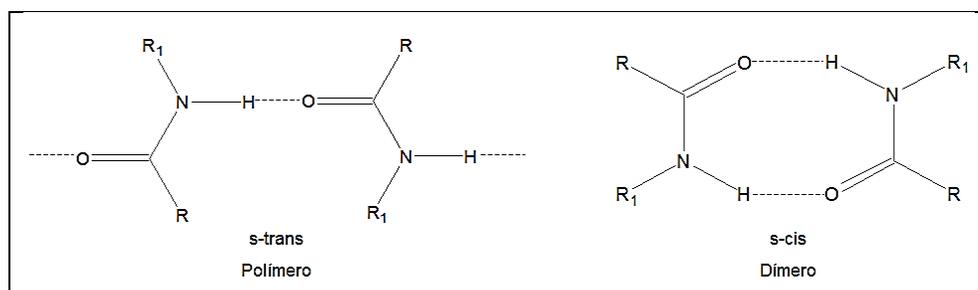


Fig. 21 Grupos funcionales que se espera observar en el espectro de IR para el LQM-931-A.

En el espectro de IR de el LQM-931-A (Fig. 20), se observa una banda en  $3361.69\text{ cm}^{-1}$  la cual pertenece a la vibración del enlace N-H al observar la forma de ésta se puede deducir que se trata de una amida secundaria debido a la forma simple de la banda con intensidad media, ya que para amidas primarias la banda que se observa es como un par de bandas acopladas debido a que ésta es sensible a los puentes de hidrógeno que se pueden formar. Las bandas de las amidas secundarias se pueden hallar en el intervalo de  $3500$  a  $3400\text{ cm}^{-1}$ , sin embargo, para el caso de las muestras que se encuentran en estado sólido, dicho intervalo varía de  $3300$  a  $3000\text{ cm}^{-1}$ .

El espectro se obtuvo en fase sólida, por lo que las amidas secundarias pueden formar dímeros con conformación cis o polímeros con orientación trans debido a la formación de puentes de hidrógeno (Fig. 22), lo que generará bandas que frecuentemente aparecen en la zona que va de  $3330$ - $3060\text{ cm}^{-1}$ .



**Fig. 22 Configuración cis y trans que muestran las amidas secundarias.**

En  $3099.58\text{ cm}^{-1}$  aparece una banda de baja intensidad que esta asociada con un  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  del anillo aromático y otra en  $2992.24\text{ cm}^{-1}$  de baja intensidad que se asocia al  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  del grupo metilo.

El anillo aromático se puede observar representado en el espectro en la región que va de  $2100 - 1750\text{ cm}^{-1}$  del espectro con una serie de bandas de baja intensidad. Esta serie de bandas no es muy confiable debido a que podrían ser confundidas con el ruido del espectro, entonces para poder concluir que realmente tenemos la presencia de enlaces C=C debemos dirigirnos hacia la región del espectro que va de  $1680 - 1630\text{ cm}^{-1}$  y buscar bandas de intensidad media a débil, es ahí donde aparece una banda de intensidad media en  $1627.12\text{ cm}^{-1}$  que puede asociarse con la serie de enlaces C=C.

Regularmente, en el espectro de IR el grupo carbonilo puede ser identificado en la región que va de  $1900 - 1550\text{ cm}^{-1}$  con una banda intensa, pero dicha posición puede verse afectada por los sustituyentes que se encuentren enlazados al átomo de carbono del grupo carbonilo; en este caso

al tratarse de una amida el nitrógeno produce una disminución notable de la frecuencia de la banda del grupo carbonilo debido a que da origen al efecto de resonancia (Fig. 23), además de que la asociación por los puentes de hidrógeno que se generan debido al estado sólido de la muestra también contribuyen a la disminución de la frecuencia. En  $1717.02\text{ cm}^{-1}$  aparece una banda intensa, la cual se puede asociar al grupo carbonilo de la amida del carbamato.



Fig. 23 Efecto de resonancia en amidas.

Los nitrocompuestos presentan dos bandas intensas asociadas a las vibraciones de valencia de N-O acoplados, las cuales disminuyen su frecuencia si los grupos vecinos conjugan con el grupo nitro, por lo que se espera observar una banda intensa de  $1560 - 1490\text{ cm}^{-1}$  y otra banda intensa de  $1360 - 1310\text{ cm}^{-1}$ . En este caso las bandas observadas aparecen en el espectro en  $1519.67\text{ cm}^{-1}$  y en  $1448.79\text{ cm}^{-1}$  de manera intensa.

### 8.1.2.-Espectro de RMN<sup>13</sup>C.

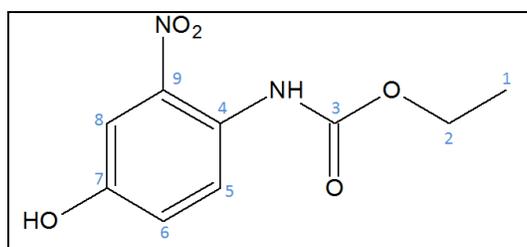


Fig. 24 Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono del LQM-931-A.

En la Fig. 24, se pueden observar los nueve diferentes átomos de carbonos que componen a la molécula del LQM-931-A.

En la Fig. 26 aparecen identificados cada uno de los carbonos que componen la molécula en el espectro de RMN<sup>13</sup>C. A campos bajos en  $144.839\text{ ppm}$  aparece una señal correspondiente al carbonilo de la amida (C 3), la cual es una de las señales más importantes debido a que esta

comprueba la formación de la amida del carbamato, estas generalmente pueden hallarse de 180 – 150 ppm.

Seguiremos con el análisis partiendo de campos altos. La señal que aparece en 14.329 ppm corresponde al metilo (C 1) debido a que los alcanos aparecen a campos altos de 0 – 80 ppm; el metileno (C 2) es la señal que corresponde a 62.073 ppm. En 77.000 ppm aparecen una serie de señales que son asignadas al disolvente que se empleó para realizar el estudio, cloroformo deuterado, al acercarnos a campos bajos nos encontramos con tres señales correspondientes a los carbonos aromáticos a los que solo se enlazan hidrógenos C 5, C 6 y C 8 con señales en 129.002 ppm, 121.624 ppm y 118.269 ppm respectivamente, esto muestra que la posición en el anillo aromático influye en la frecuencia que se requiere para alcanzar los núcleos los átomos de carbono pertenecientes al anillo.

Por último encontramos al resto de los carbonos pertenecientes al anillo aromático, C 4 en 133.422 ppm, debido a que esta unido al nitrógeno de la amida y ésta dona densidad electrónica al anillo y también al grupo carbonilo, C 9 en 135.656 ppm, este se encuentra unido a un grupo nitro que atrae densidad electrónica del anillo por ello aparece a campos más bajos que el carbono unido a la amida, por último aparece el C 7 en 153.065 ppm esto se debe a que el grupo OH al cual esta unido dona densidad electrónica al anillo aromático y principalmente al carbono al cual se encuentra unido directamente.

### 8.1.3.-Espectro de RMN<sup>1</sup>H.

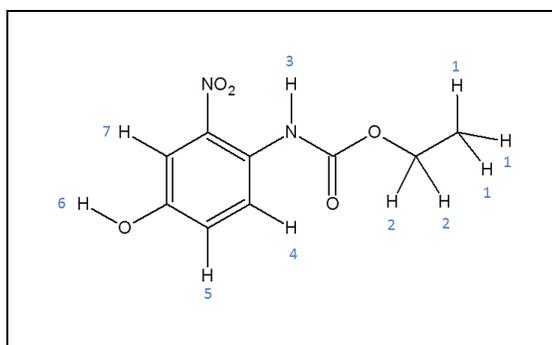


Fig. 25 Identificación numérica de los diferentes átomos de hidrógeno del LQM-931-A.

En la Fig. 25, se pueden observar los siete diferentes átomos de hidrógeno que componen a la molécula del LQM-931-A.

En la Fig. 27 aparecen identificados cada uno de los diferentes hidrógenos que componen la molécula en el espectro de RMN<sup>1</sup>H. En este caso es importante localizar al hidrógeno unido a la amina además de comprobar que éste sea solamente uno para así poder concluir que realmente se obtuvo el carbamato deseado, debido a que regularmente los hidrógenos de amidas aparecen a campos bajos entre 6 – 8.5 ppm procedemos a analizar el espectro encontrando una señal en 7.3 ppm la cual claramente se puede relacionar con el hidrógeno de la amida (H 3) debido a que es un doblete puesto que hay un acoplamiento con H 4.

Continuaremos el análisis a partir de campos altos; de 1.3 – 1.5 ppm se observan unas señales que son relacionadas con H 1 debido a que es un triplete comprobando que se trata del metilo. De 4.3 – 4.4 ppm se observa una señal de cuarteto e integra para dos hidrógenos, por lo que se infiere que se trata del H 2.

Al dirigirnos hacia campos bajos se observa una señal en 7.5 ppm en forma de doble de doble e integra para un hidrógeno por lo que esta señal se relaciona con el hidrógeno del grupo OH (H 6) puesto que esta clase de hidrógenos se pueden encontrar de 7 – 9 ppm. Por último nos encontramos con los hidrógenos unidos directamente al anillo aromático los cuales pueden encontrarse ubicados entre 6 – 9 ppm obteniendo señales en 8.1 ppm, 8.6 ppm y 9.8 ppm correspondientes a H 4, H 5 y H 7 respectivamente, debido a que cada hidrógeno muestra desplazamientos diferentes debido a que los sustituyentes del anillo aromático intervienen.

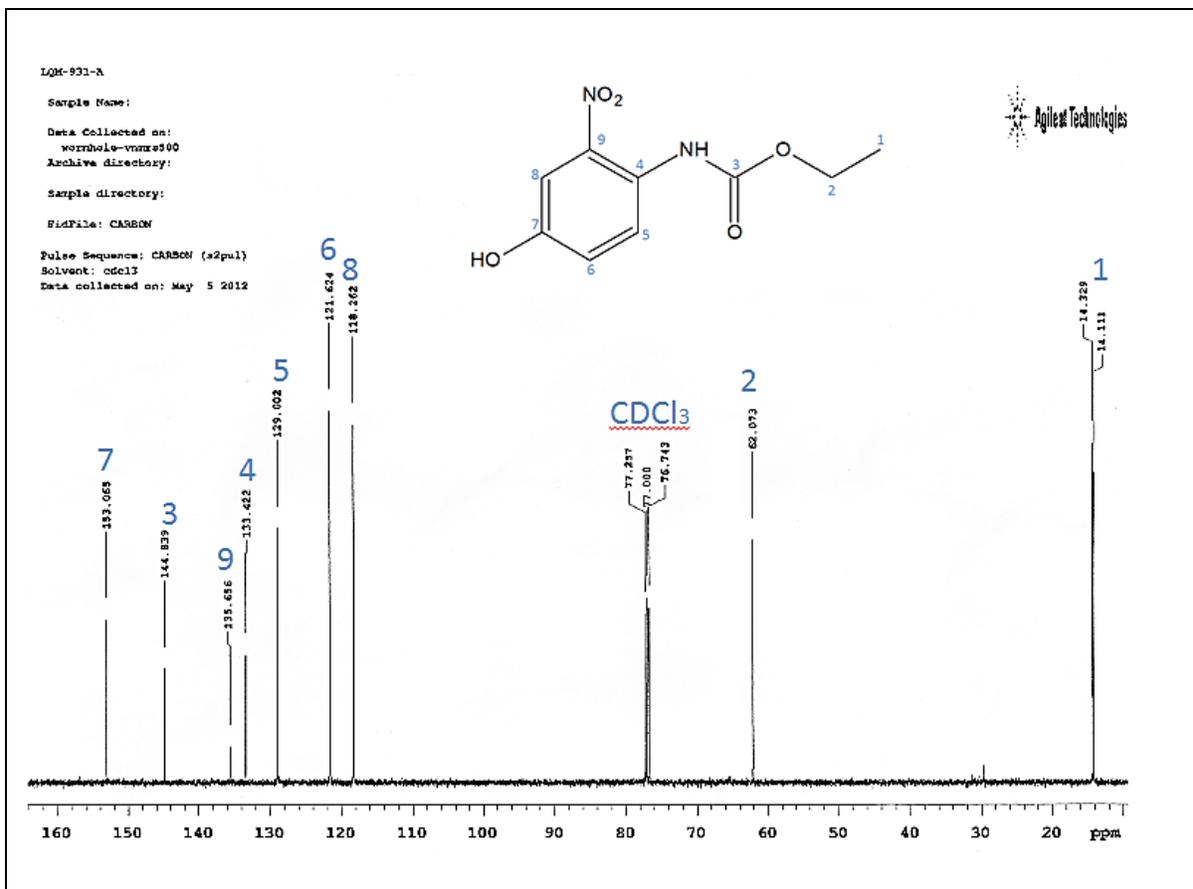


Fig. 26 Espectro de RMN<sup>13</sup>C del LQM-931-A.

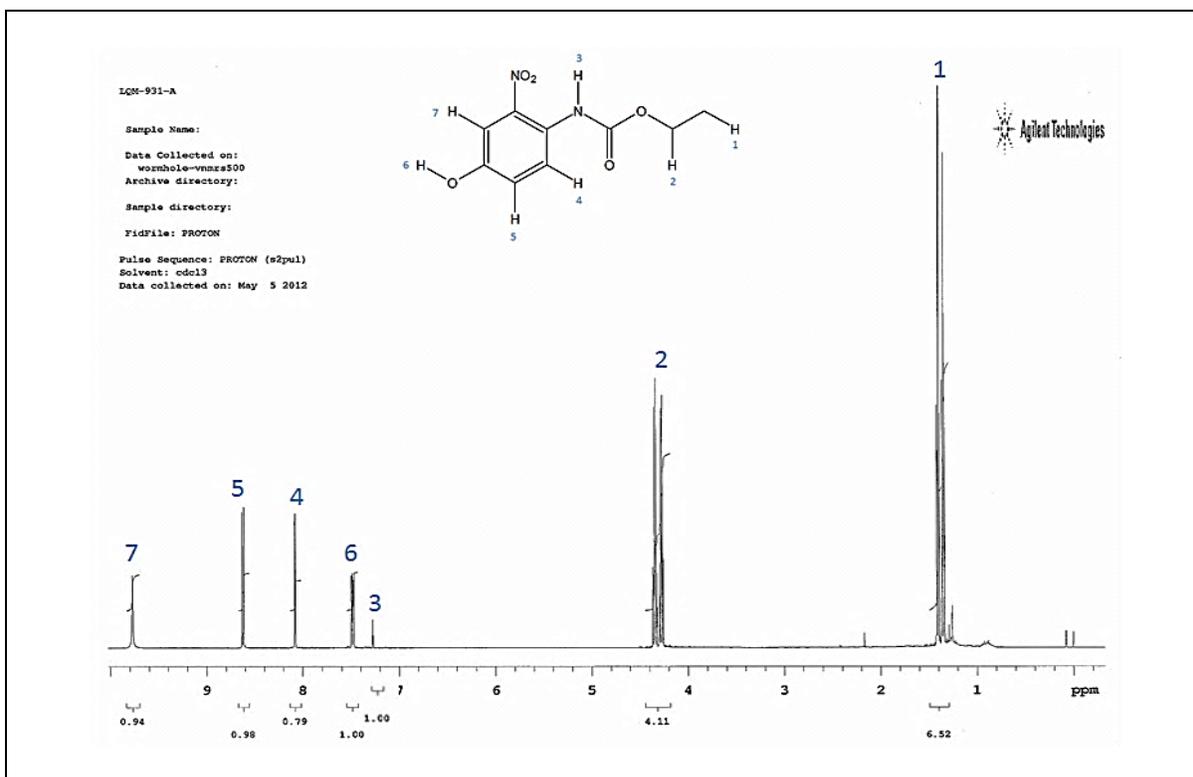
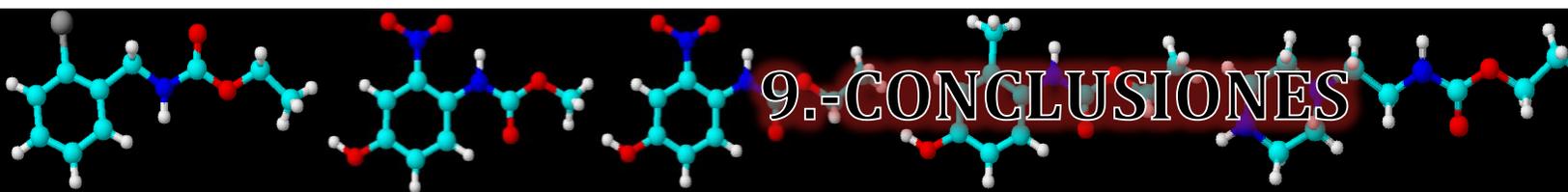
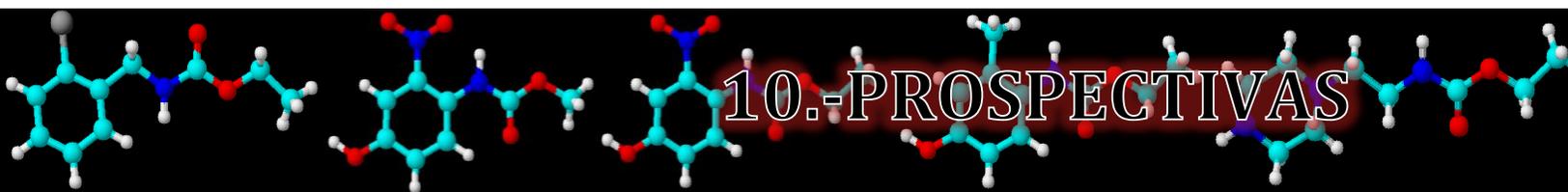


Fig. 27 Espectro de RMN<sup>1</sup>H del LQM-931-A.



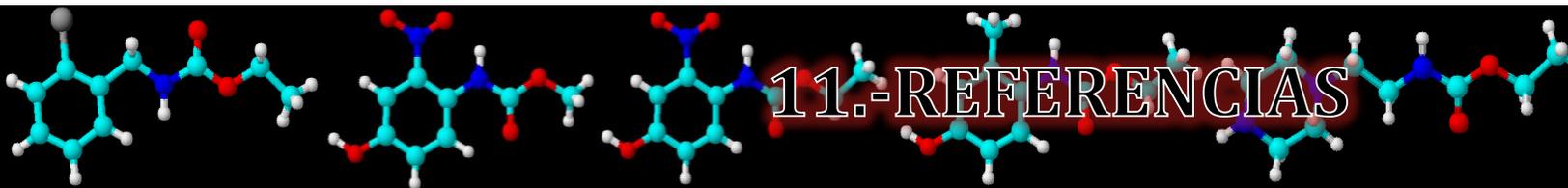
## 9.-CONCLUSIONES

- Se sintetizaron cinco derivados del ácido carbámico; los LQM-931-A, LQM-931-B, LQM-932-A, LQM-933-A y LQM-934-A.
- Se purificaron los compuestos obtenidos de manera satisfactoria a través de recristalización y cromatografía en columna según fue necesario.
- Se determinaron las estructuras de cada carbamato sintetizado a través de espectroscopia IR, RMN de carbono e hidrógeno, excepto al LQM-934-A al cual solo se le realizó IR.
- Con la eliminación del catalizador metálico y la inclusión de la radiación infrarroja a la reacción se consiguió reducir el tiempo de reacción, además de reducir significativamente la producción de residuos
- Con la síntesis propuesta se logró mejorar en algunos casos el rendimiento de las reacciones.
- Con el uso de la irradiación infrarroja se redujeron en gran medida los tiempos de reacción.



## 10.-PROSPECTIVAS

- Continuar con la espectroscopia faltante de los 5 compuestos (masas para los 5 compuestos y RMN para el LQM-934-A).
- Los carbamatos serán evaluados sobre garrapatas *Boophilus microplus* para así determinar su actividad biológica como ixodicida.



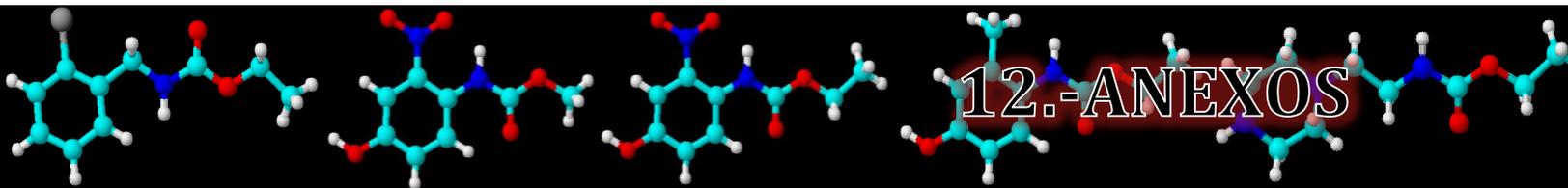
## 11.-REFERENCIAS

- Alonso-Díaz, M; García , L; Galindo-Velazco, E; Lezam-Gutierrez, R; Angel-Sahagún, C; Rodríguez-Vivas, R; y otros. **(2007)**. Evaluation of *Metarhizium anisopliae* (Hyphomycetes) for the control of *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) on naturally infested cattle in the Mexican tropics. *Veterinary Parasitology*(147), 336-340.
- ATSDR. (11 de Febrero de **2009**). *Agency for Toxic Substances & Disease Registry*. Recuperado el 16 de Abril de 2012, de [http://www.atsdr.cdc.gov/es/es\\_index.html](http://www.atsdr.cdc.gov/es/es_index.html)
- Baxter , G; Green, P; Stuttgen, M; & Barker, S. **(1999)**. Detecting resistance to organophosphates and carbamates in the cattle tick *Boophilus microplus*, with a propoxur-based biochemical test. *Experimental and Applied Acarology*, 23, 907-914.
- Cardona, F; Soldaini, G; & Goti, A. **(2004)**. Methyltrioxorhenium-catalyzed oxidation of aromatic aldoximes. *Synlett*, 9, 1553-1556.
- Chow, L; Marciniak, B; & Mishra, P. **(1984)**. A novel catalytic synthesis of carbamates by the oxydative alkoxy carbonylation of amines in the presence of platinum group metal and alkali metal halide or onium alide. *American Chemical Society*, 49(8), 1458-1460.
- Cordero, L; & Salas , J. **(2000)**. *Enfermedades de los animales domésticos* (1 ed.). San José, Costa Rica: Editorial Universidad Estatal a Distancia.
- Davey, R; Miller, R; & George, J. **(2008)**. Efficacy of amitraz applied as a dip against an amitraz-resistant strain of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) infested on cattle. *Veterinary Parasitology*(152), 127-135.
- Devdutt , C. **(2011)**. Perspectives on the synthesis of organic carbamates. *Tetrahedron*(958), 15-45.
- Flores, M. A. **(2010)**. Síntesis, caracterización y evaluación biológica de los derivados del ácido carbámico para el tratamiento de la parasitosis producida por las garrapatas (*Boophilus microplus*). México.
- Hamon, F; Prié, G; Lecornué, F; & Papot, S. **(2009)**. Cyanuric chloride: an efficient reagent for the Lossen rearrangement. *Tetrahedron Letters*, 50, 6800-6802.
- Hill, J. **(1999)**. *Química para el nuevo milenio* (Octava ed.). México: Prentice Hall.
- Huang, X; & Keillor, J. **(1997)**. Preparation of methyl carbamates via modified Hoffmann rearrangement. *Tetrahedron Letters*, 38(3), 313-316.
- Huang, X; Deid, M; & Keillor, J. **(1997)**. A mild and efficient modified Hoffmann Rearrangement. *Journal of Organic Chemistry*, 62, 7495-7496.

- IUPA. (2006). *Grupo de Investigación de Recursos Hídricos*. Recuperado el 12 de Abril de 2012, de <http://www.agua.uji.es/pdf/leccionHQ22.pdf>
- Jiménez Hernández, J. E. (Febrero de 2011). Estudio piloto sobre la resistencia de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* a ixodicidas en unidades de producción de los municipios de Cotaxtla y Medellín, Ver. Veracruz, Veracruz, México.
- Junquera, P. (2007). *Parasitos del ganado, perros y gatos*. Recuperado el 10 de Abril de 2012, de [http://parasitosdelgado.net/index.php?option=com\\_content&view=article&id=26&Itemid=471](http://parasitosdelgado.net/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=471)
- Junquera, P. (19 de Septiembre de 2009). *Parasitos del ganado, perros y gatos*. Recuperado el 10 de Abril de 2012, de [http://parasitosdelgado.net/index.php?option=com\\_content&view=article&id=26&Itemid=471](http://parasitosdelgado.net/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=471)
- Labrada, R; Caseley, J. C; & Parker, C. (1996). *Manejo de malezas para países en desarrollo*. Roma: Fiat Panis FAO.
- Lebel, H; & Leogane, O. (2006). Curtius rearrangement of aromatic carboxylic acids to access protected anilines and aromatic ureas. *Organic Letters*, 8(25), 5717-5720.
- Li, A; Pruett, J; Davey, R; & George, J. (2004). Toxicological and biochemical characterization of coumaphos resistance in the San Romo Strain of *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). *Elsevier*, 145-153.
- Modarresi-Alam, A; Khamooshi, F; Nasrollahzadeh, M; & Amirazizi, H. (2007). Silica supported perchloric acid ( $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ ): an efficient reagent for the preparation of primary carbamates under solvent-free conditions. *Tetrahedron*, 63, 8723-8726.
- Morgan, J; Corley, S; Jackson, L; Lew-Tabor, A; Moolhuijzen, P; & Jonsson, N. (2009). Indication of a mutation in the para-sodium channel gene of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* associated with resistance to synthetic pyrethroid acaricides. (Elsevier, Ed.) *International Journal for Parasitology*(39), 775-779.
- Odongo, D; Kamau, L; Skilton, R; Mwaura, S; & Nitsch, C. (2007). Vaccination of cattle with TickGARD induces cross-reactive antibodies binding to conserved linear peptides of Bm86 homolog in *Boophilus decoloratus*. *Vaccine*(25), 1287-1296.
- Parra, M; Pelaez, L; & Segura, F. (1999). *Manejo integrado de garrapatas en bovinos*. Ibagué, Colombia: Plan nacional de desarrollo alternativo, Corporación colombiana de investigación Agropecuaria.
- Pasquato, L; Moden, G; Cotarca, L; Delogu, P; & Antovani, S. (2000). Conversion of Bis(trichloromethyl) carbamate to prosgene and reactivity of triphosgene, diphosgene, and phosgene with methanol. *Journal of Organic Chemistry*, 65, 8224-8228.

- Pruett, J; & Pound, J. **(2005)**. Biochemical diagnosis of organophosphate-insensitivity with neural acetylcholinesterase extracted by sonication from the adult tick synganglion. *Veterinary Parasitology*, 355-363.
- Pruett, J; & Pound, J. **(2006)**. Biochemical diagnosis of organophosphate-insensitivity with neural acetylcholinesterase extracted by sonication from the adult tick synganglion. *Veterinary parasitology*(135), 355-363.
- Pumarola , A; Rodríguez, A; García , J; & Piedrola , G. **(1987)**. *Microbiología y parasitología médica* (Segunda ed.). Barcelona, España: Salvat.
- Quiroz Romero, H. **(1984)**. *Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos* (Primera ed.). México: Limusa S. A.
- Rodríguez, I; & Cob, L. **(2005)**. *Técnicas Diagnósticas en parasitología veterinaria*. Merida, Yucatán, México: Ediciones de la Universidad Autónoma de Yucatán.
- Rodríguez, R; & Cob, L. **(2005)**. *Técnicas diagnósticas en parasitología veterinaria*. Merida: Edición de la Universidad Autónoma de Yucatán.
- Rodríguez-Vivas, R; Hodgkinson, J; Rosado-Aguilar , J; & Villegas-Perez, S. **(2012)**. The prevalence of pyrethroid resistance and genotyp in *Rhipicephalos (Boophilus) microplus* in Yucatán, México. *Veterinary Parasitology*(184), 221-229.
- Rodríguez-Vivas, R; Ojeda-Chi, M; Rosado-Aguilar, A; Ramírez-Cruz, G; & Bolio-González, M. **(2010)**. Alternativas para el control de garrapatas en sistemas silvopastoriles intensivos. México: Universidad Autónoma de Yucatán y Universidad de Colima.
- Rosado-Aguilar, J; Rodríguez-Vivas, R; García-Vázquez, Z; Fragoso-Sánchez, H; Ortiz-Najera, A; & Rosario-Cruz, R. **(2008)**. Development of amitraz resistance in field populations of *Boophilus microplus* (Acari:Ixodidae) undergoing typical amitraz exposure in the Mexican tropics. *Veterinary Parasitology*(152), 349-353.
- SAGARPA. (19 de Mayo de **1995**). NOM-019-ZOO-1994 Campaña Nacional contra la Garrapata *Boophilus spp.* *Diario Oficial de la Federación*, págs. 42-52.
- SAGARPA. (25 de Octubre de **2011**). *Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación*. Recuperado el 18 de Abril de 2012, de <http://www.sagarpa.gob.mx/saladeprensa/boletines2/paginas/2011B646.aspx>
- Salazar, M; Peralta, C; & Pastor, F. J. **(2010)**. *Tratado de psicofarmacología* (Segunda ed.). Madrid , España: Editorial Médica Panamericana.
- Seijas, J; Vázquez, M; & Crecente, J. **(2007)**. Microwave-assisted solvent-free synthesis of enol carbamates. *Synlett*(15), 2420-2424.

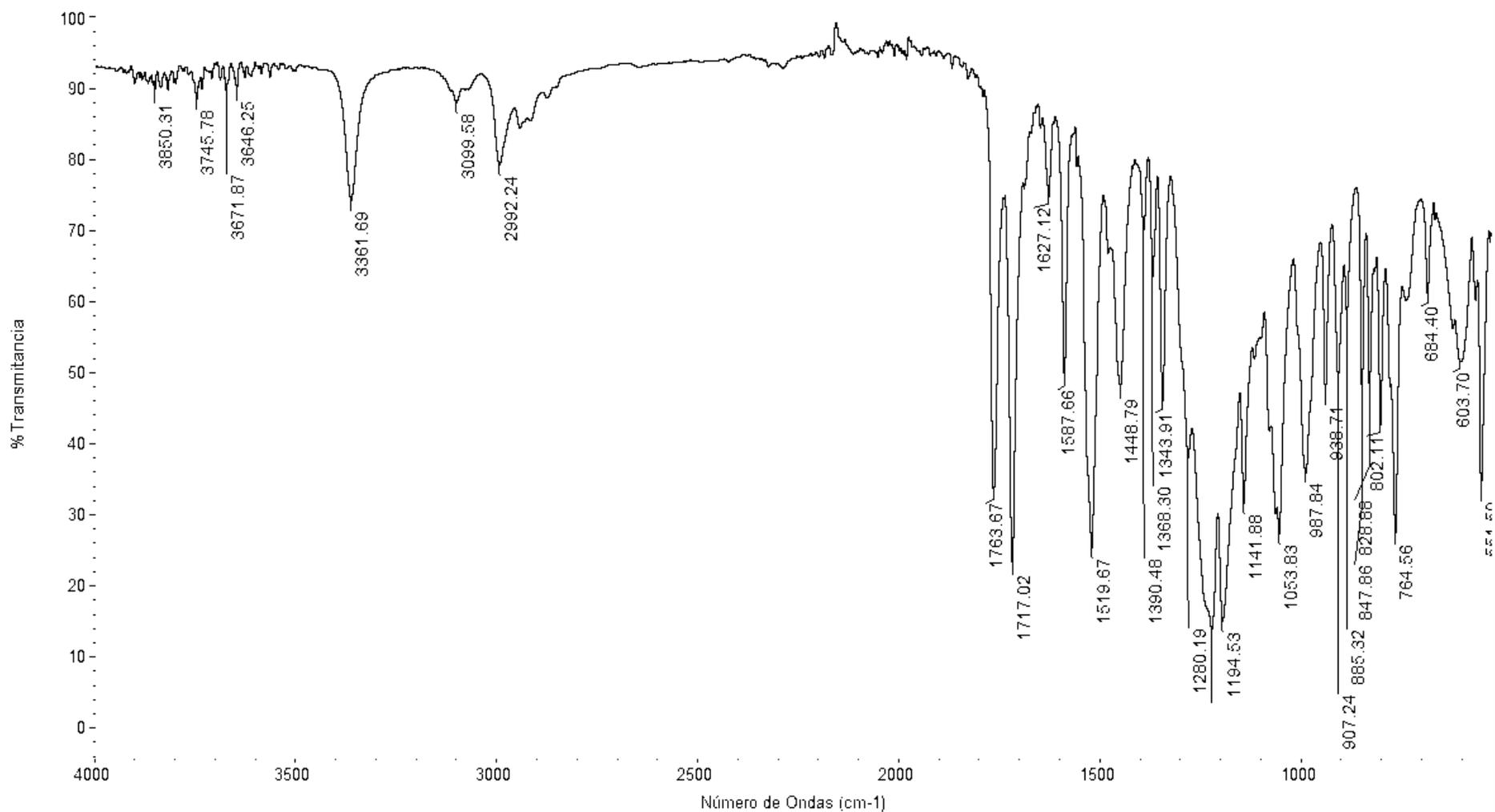
- Shivarkar, A; Gupte, S; & Chaudhari, R. **(2004)**. Carbamate synthesis via transfunctionalization of substituted ureas and carbonates. *Journal of Molecular Catalysis*, 223, 85-92.
- Tecnoquímicas. **(2011)**. *Tecnoquímicas*. Recuperado el 12 de Abril de 2012, de <http://www.tecnoquimicas.com/respuestaBusqueda.aspx?cat=0&textCons=tick%20vac&ToCa=0>
- Watanabe, Y; Tsuji, Y; & Takeuchi, R. **(1984)**. The platinum complex-catalyzed reductive N-carbonilation of dinitroarenes to the bis-carbamates. *The Chemical Society of Japan*, 57, 3011-1012.
- Yadav, J; Reddy, S; Reddy, M; & Meshram, H. **(1998)**. Zinc promoted simple and convenient synthesis of carbamates: an easy access for amino group protection. *Tetrahedron Letters*, 3259-3262.
- Yoshida, Y; Ishii, S; Watanabe, M; & Yamashita, T. **(1988)**. Novel synthesis of carbamate ester from carbon dioxide, amines and alkyl halides. *The Chemical Society of Japan*, 62(5), 1534-1538.



## 12.-ANEXOS

	Pág.
LQM 931-A	
• IR	A1
• RMN <sup>13</sup> C	A2
• RMN <sup>1</sup> H	A3
LQM 931-B	
• IR	A4
• RMN <sup>13</sup> C	A5
• RMN <sup>1</sup> H	A6
LQM 932-A	
• IR	A7
• RMN <sup>13</sup> C	A8
• RMN <sup>1</sup> H	A9
LQM 933-A	
• IR	A10
• RMN <sup>13</sup> C	A11
• RMN <sup>1</sup> H	A12
LQM 933-A	
• IR	A14

LQM931-A (



Número de barridos de la muestra: 32  
Número de barridos del fondo: 32  
Resolución: 4.000  
Ganancia de la muestra: 8.0  
Velocidad del espejo: 0.4747  
Apertura: 150.00

Tiempo de recogida: Jue May 03 10:37:47 2012 (G

LQM-931-A

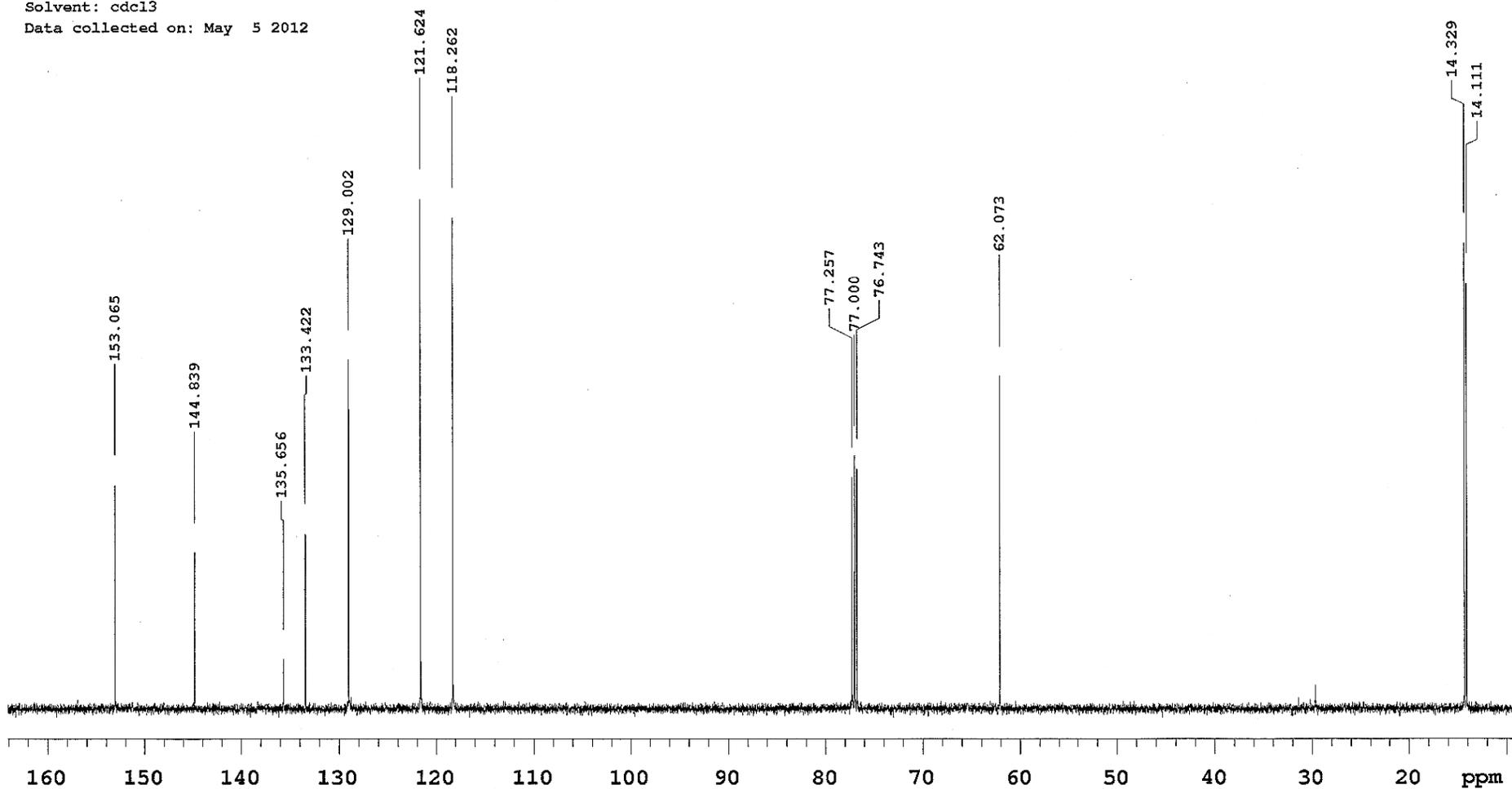
Sample Name:

Data Collected on:  
wormhole-vnmrs500  
Archive directory:

Sample directory:

FidFile: CARBON

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: cdcl3  
Data collected on: May 5 2012



LQM-931-A

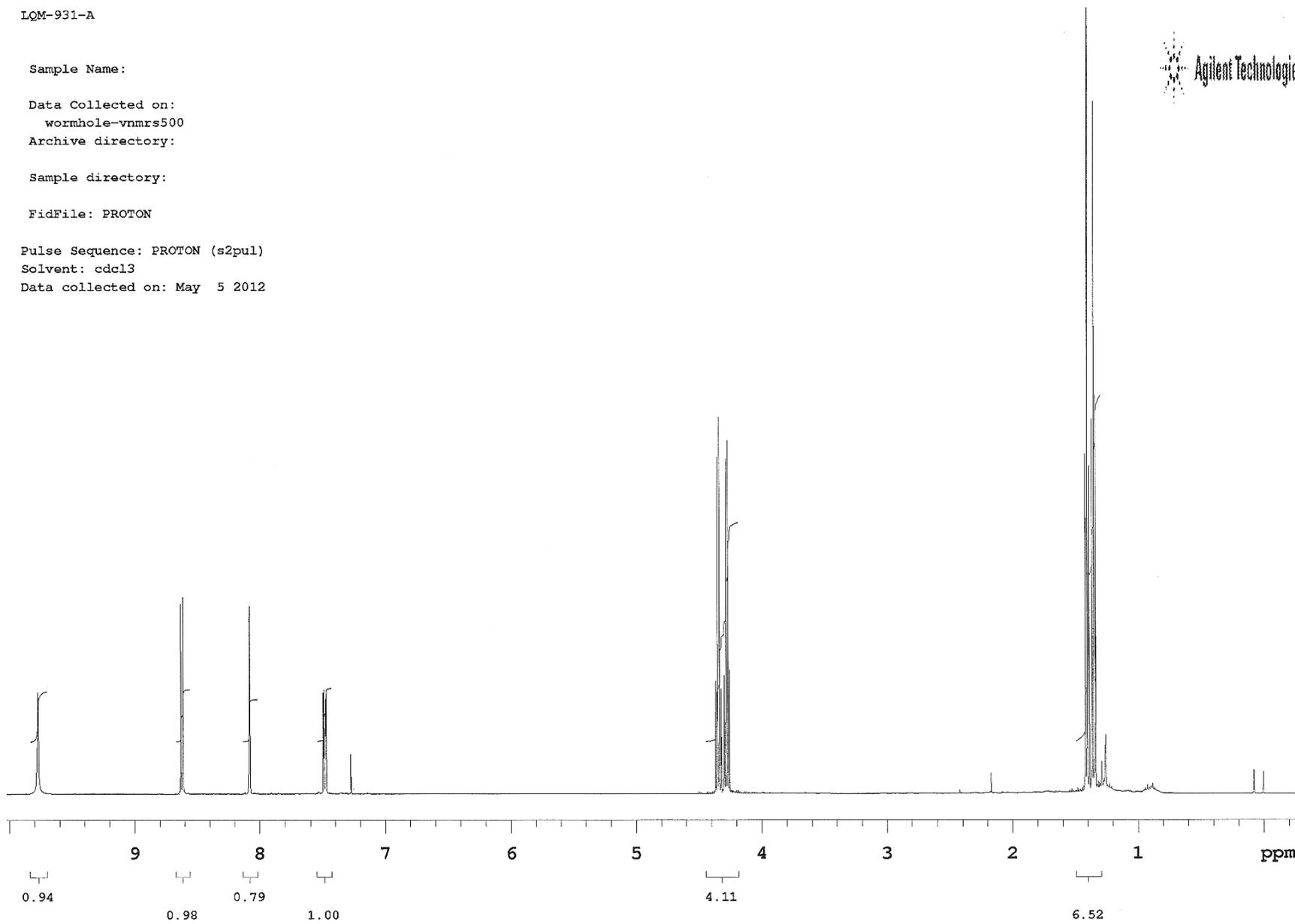
Sample Name:

Data Collected on:  
wormhole-vnmrs500  
Archive directory:

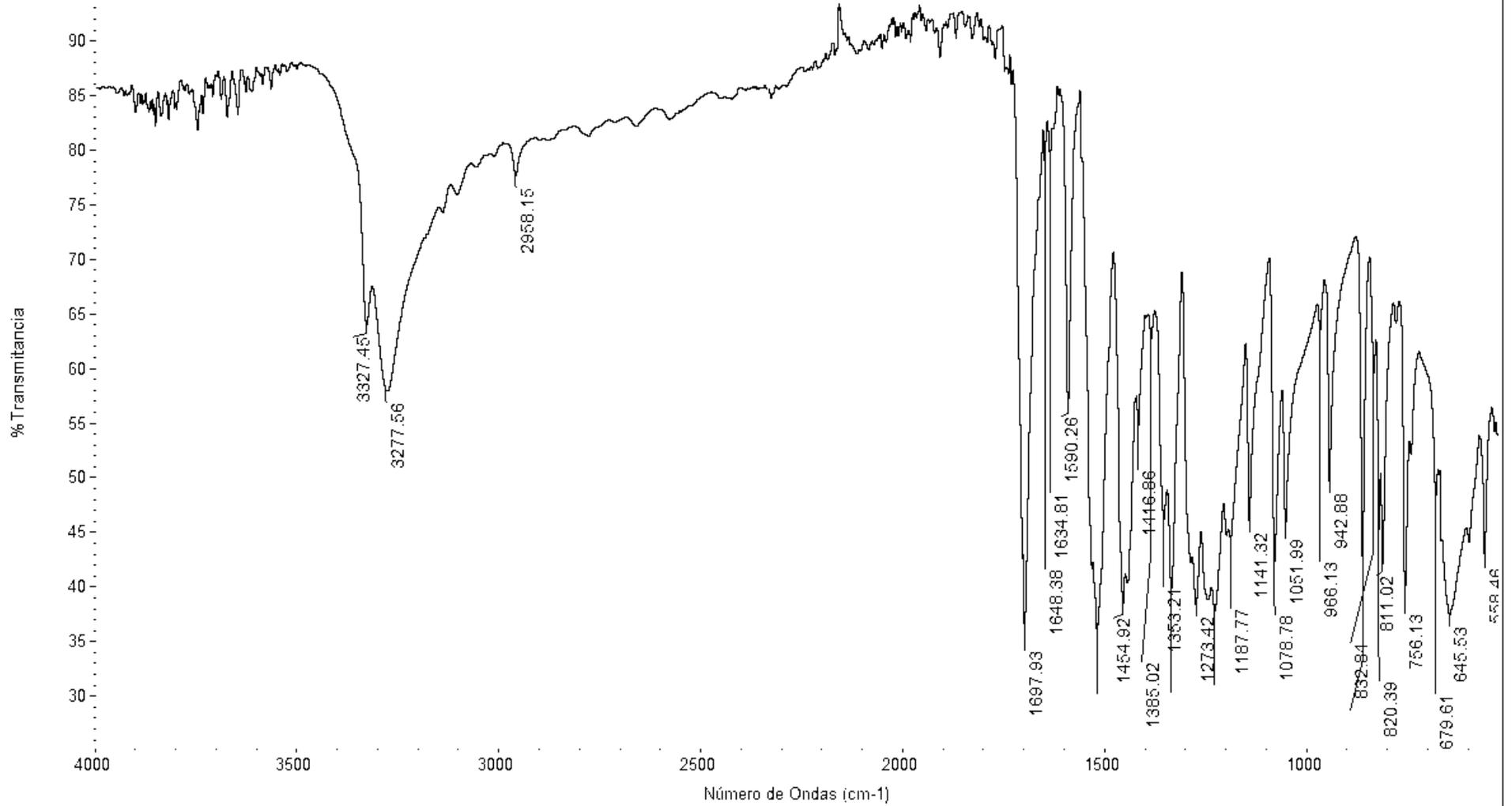
Sample directory:

FidFile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3  
Data collected on: May 5 2012



LQM931-B (



Número de barridos de la muestra: 64  
Número de barridos del fondo: 32  
Resolución: 4.000  
Ganancia de la muestra: 8.0  
Velocidad del espejo: 0.4747  
Apertura: 150.00

Tiempo de recogida: Jue May 03 10:45:43 2012 (G

LQM-931-B

Sample Name:

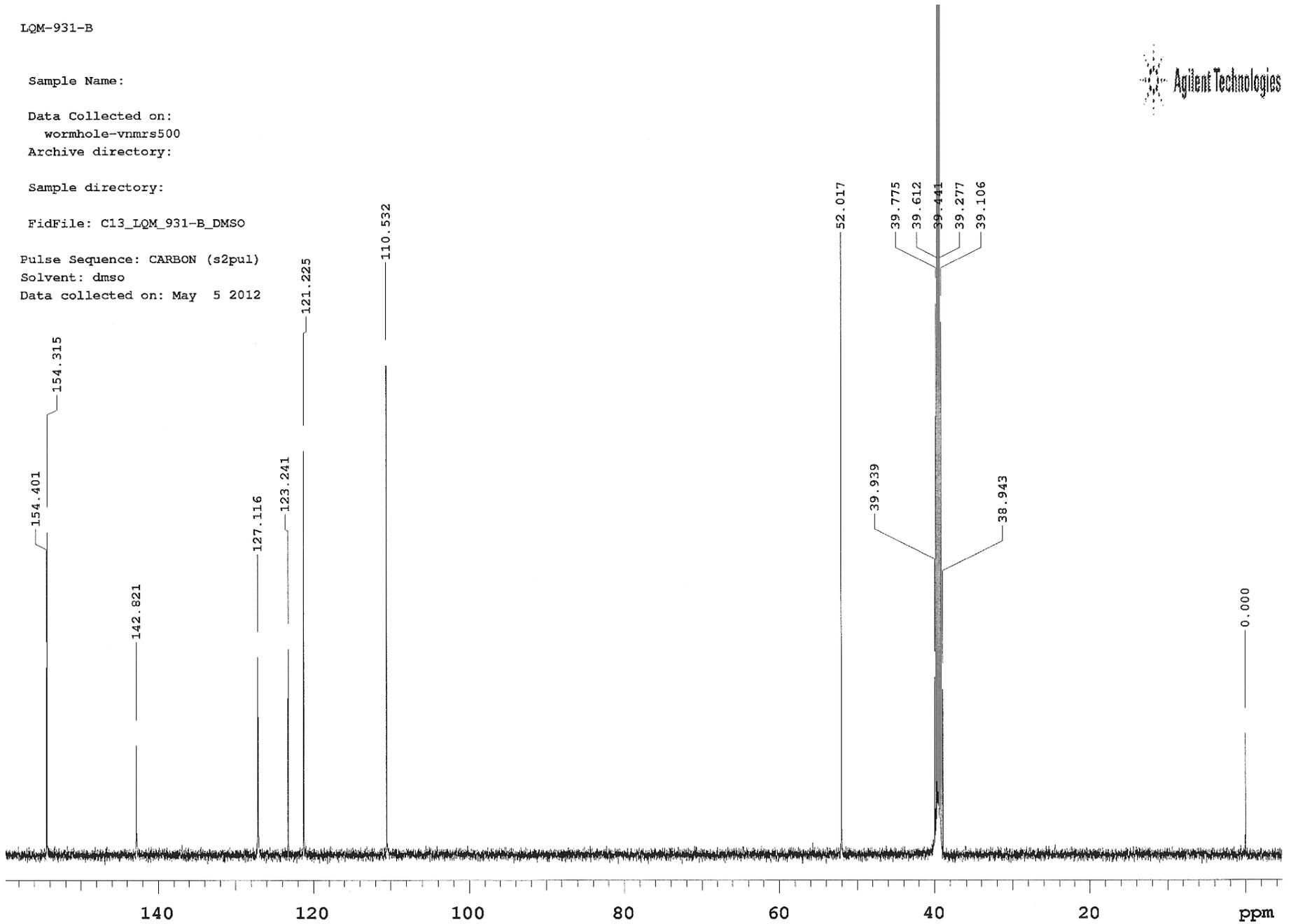
Data Collected on:  
wormhole-vnmrs500

Archive directory:

Sample directory:

FidFile: C13\_LQM\_931-B\_DMSO

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: dmsd  
Data collected on: May 5 2012



LQM-931-B



Sample Name:

Data Collected on:  
wormhole-vnmrs500

Archive directory:

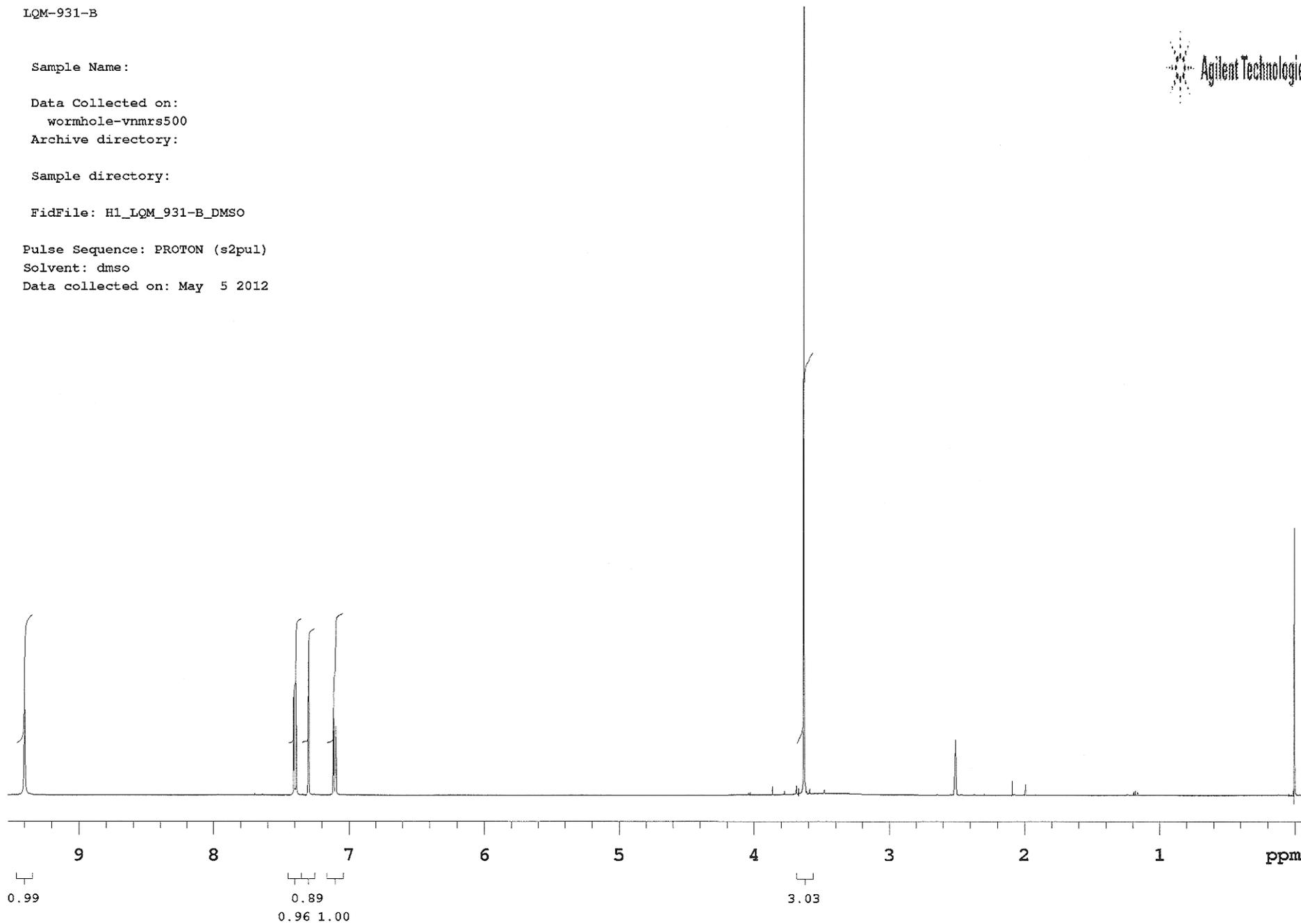
Sample directory:

FidFile: H1\_LQM\_931-B\_DMSO

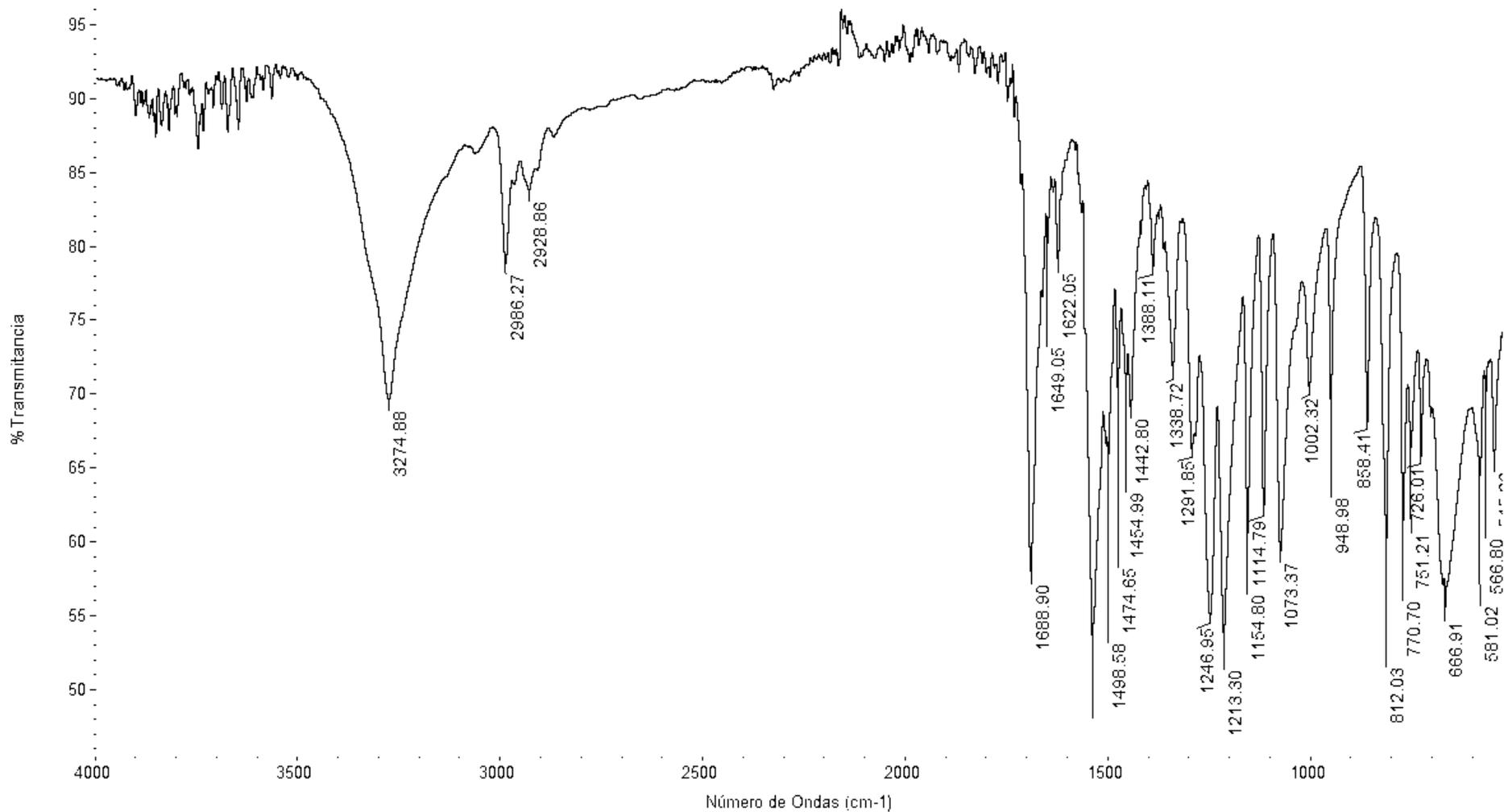
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)

Solvent: dms0

Data collected on: May 5 2012



LQM932-A (



Número de barridos de la muestra: 64

Número de barridos del fondo: 32

Resolución: 4.000

Ganancia de la muestra: 8.0

Velocidad del espejo: 0.4747

Apertura: 150.00

Tiempo de recogida: Jue May 03 10:53:40 2012 (C

LQM-932-A



Sample Name:

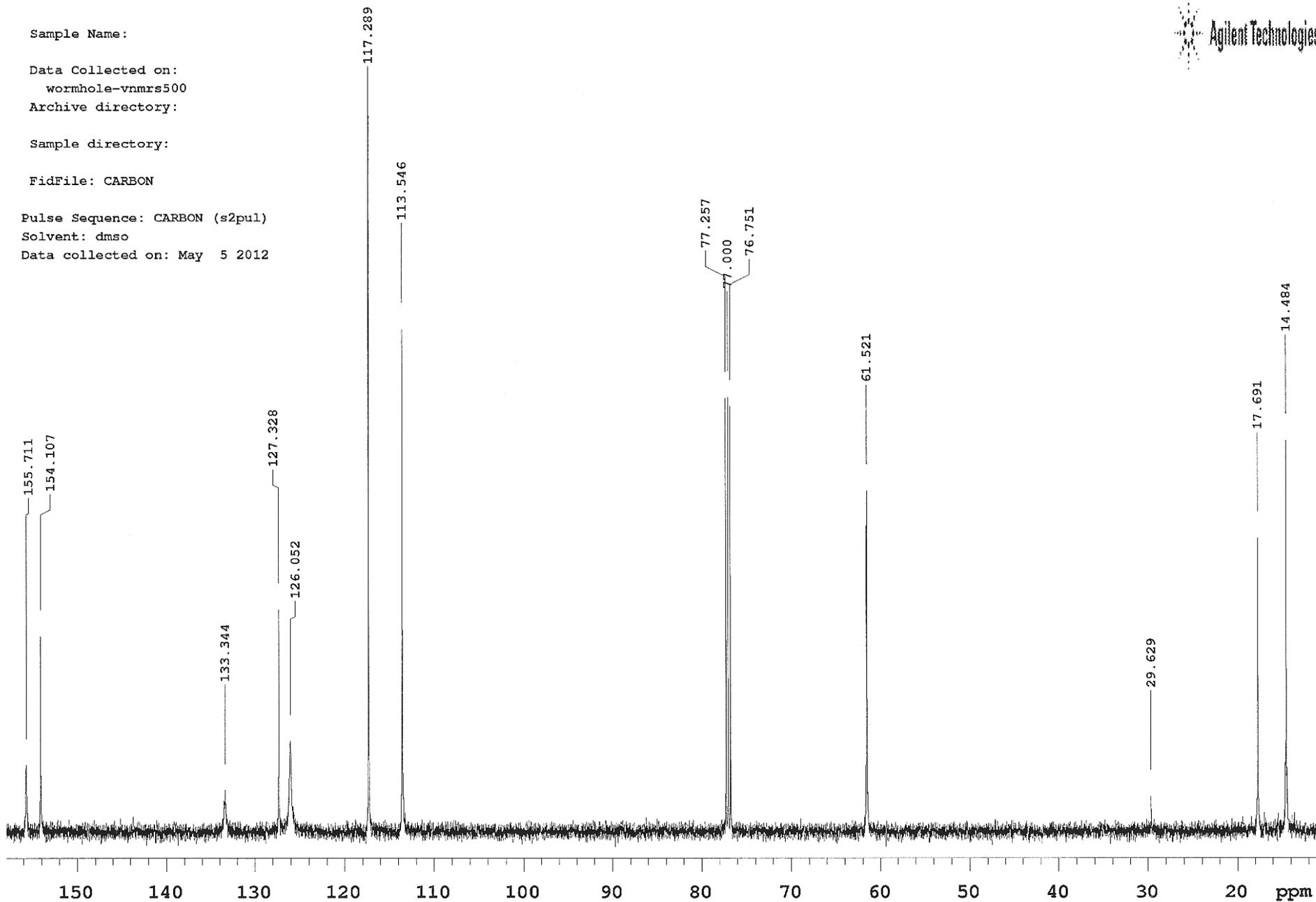
Data Collected on:  
wormhole-vnmrs500

Archive directory:

Sample directory:

FidFile: CARBON

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: dmsd  
Data collected on: May 5 2012



LQM-932-A



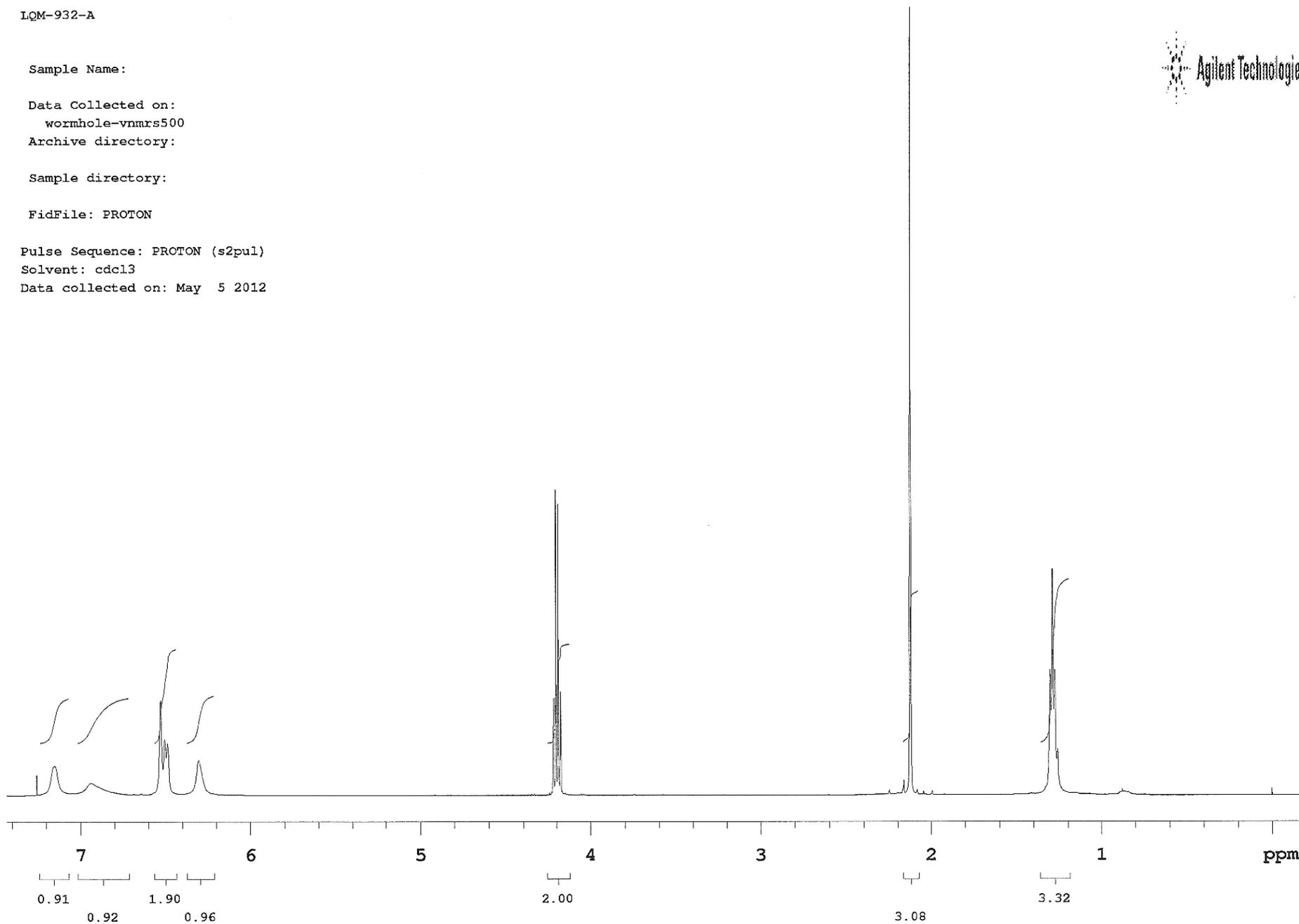
Sample Name:

Data Collected on:  
wormhole-vnmrs500  
Archive directory:

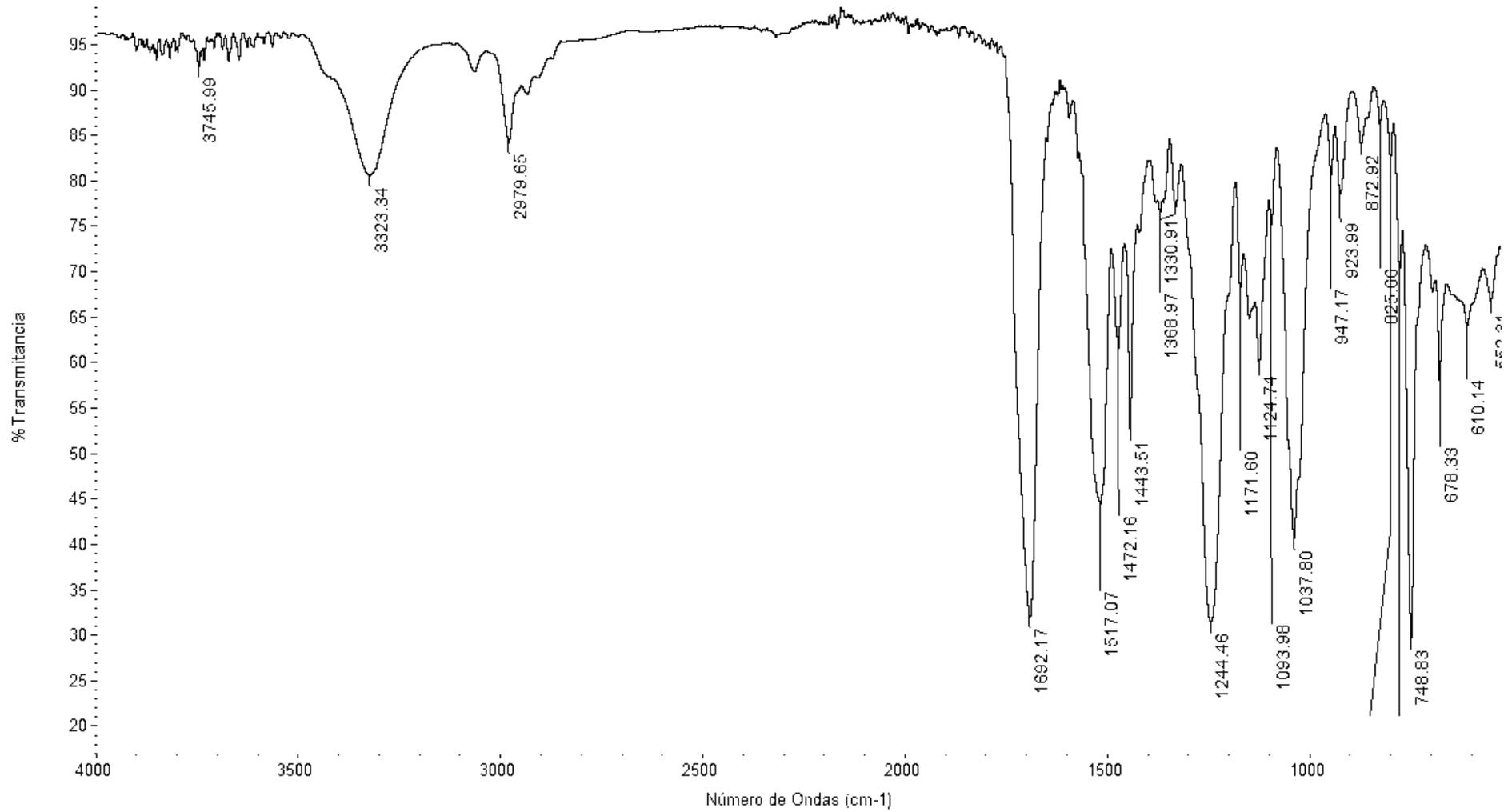
Sample directory:

FidFile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3  
Data collected on: May 5 2012



LQM933-A (



Número de barridos de la muestra: 64  
Número de barridos del fondo: 32  
Resolución: 4.000  
Ganancia de la muestra: 8.0  
Velocidad del espejo: 0.4747  
Apertura: 150.00

Tiempo de recogida: Jue May 03 11:08:47 2012 (C

LQM-933-A

Sample Name:

Data Collected on:  
wormhole-vnmrs500

Archive directory:

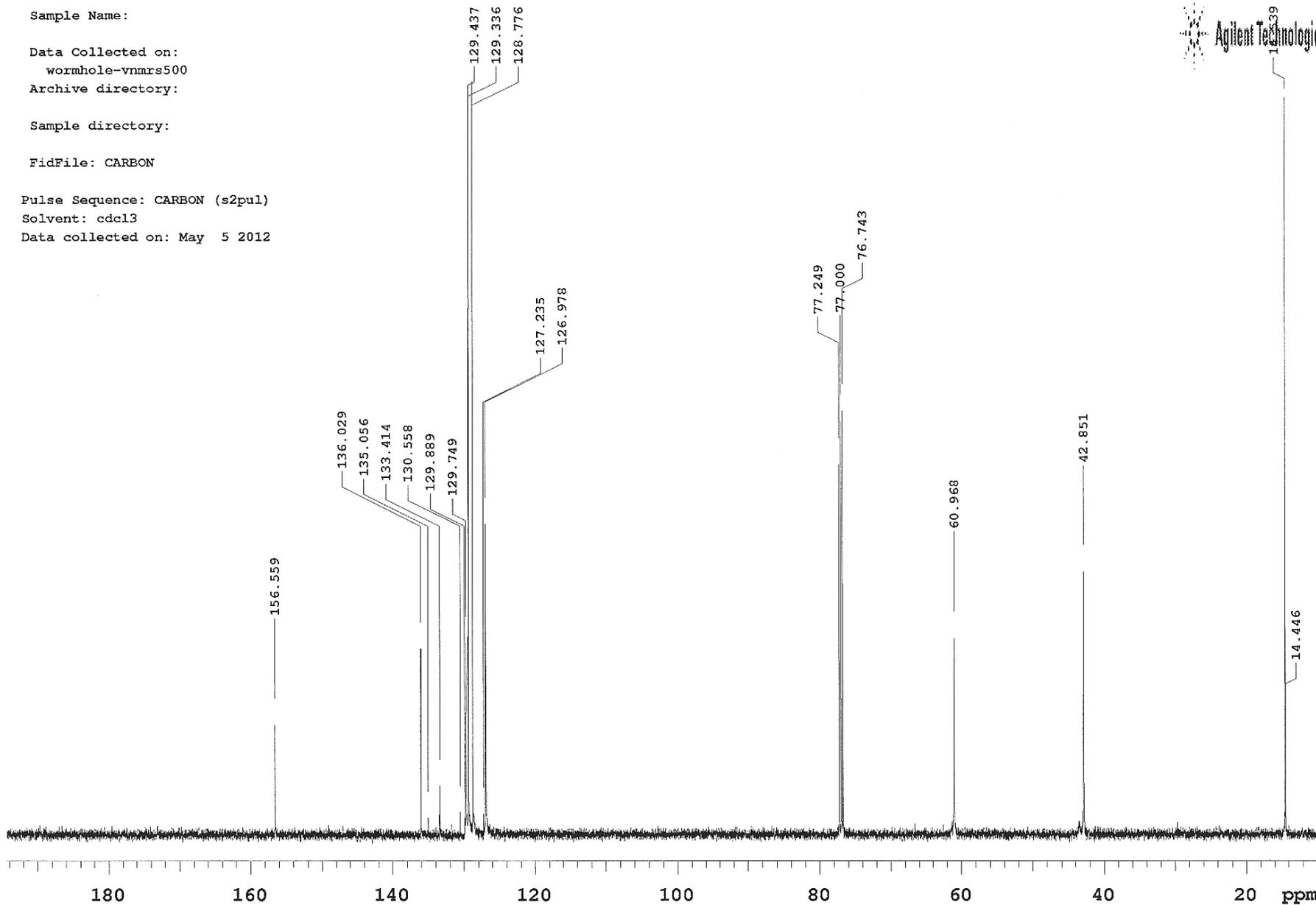
Sample directory:

FidFile: CARBON

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)

Solvent: cdcl3

Data collected on: May 5 2012



LQM-933-A



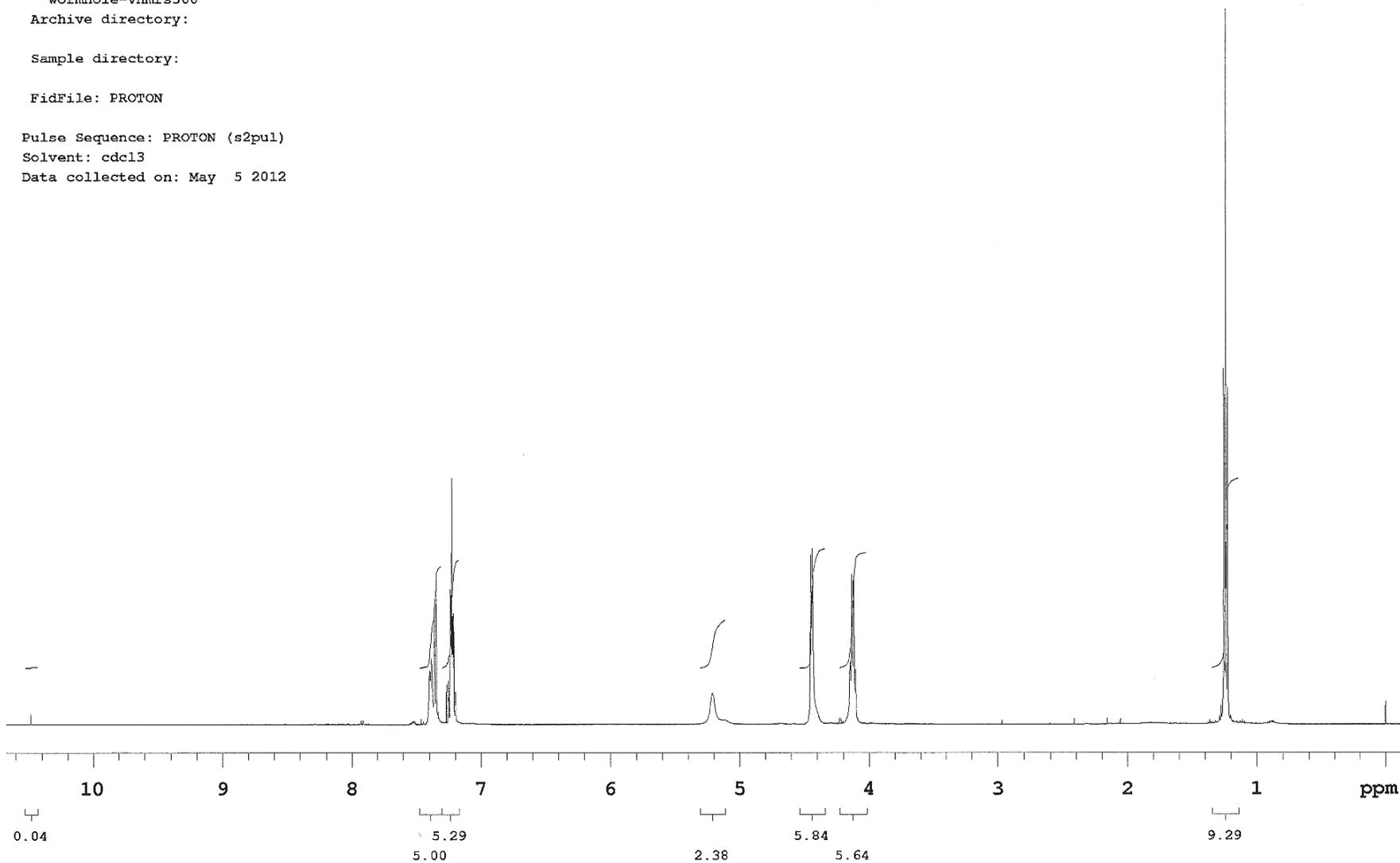
Sample Name:

Data Collected on:  
wormhole-vnmrs500  
Archive directory:

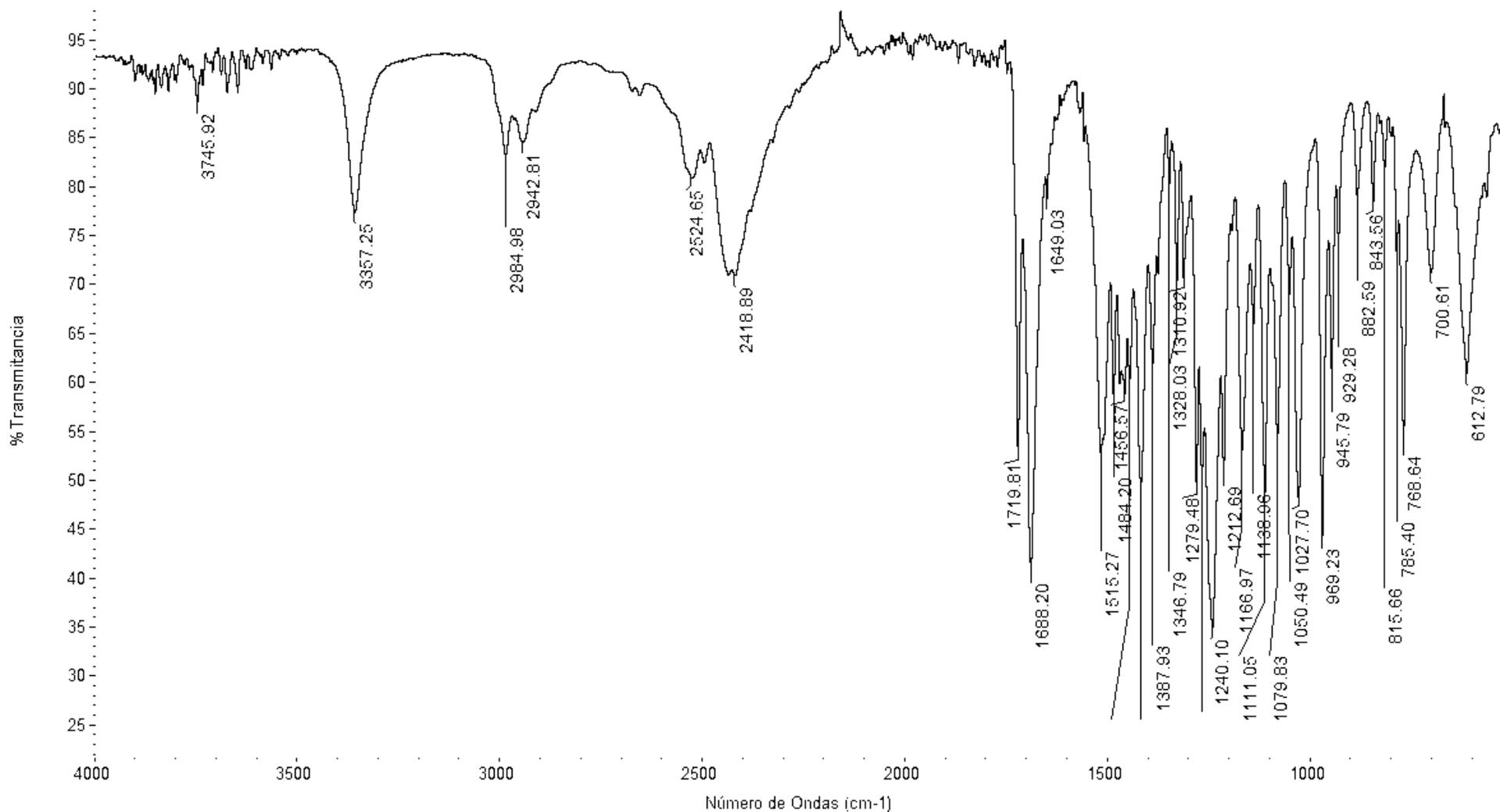
Sample directory:

FidFile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: cdcl3  
Data collected on: May 5 2012



LQM934-A (



Número de barridos de la muestra: 64

Número de barridos del fondo: 32

Resolución: 4.000

Ganancia de la muestra: 8.0

Velocidad del espejo: 0.4747

Apertura: 150.00

Tiempo de recogida: Jue May 03 11:01:23 2012 (C