



Universidad Nacional Autónoma de
México

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

SÍNTESIS DE 5 NUEVOS CARBAMATOS CON
ACTIVIDAD IXODICIDA EN GARRAPATAS DEL
GÉNERO *BOOPHILUS*

T E S I S

Que para obtener el título de:

Química

Presenta:

Betsaida Lucinda Avila Suárez

Asesor: Dra. Ana María Velázquez Sánchez

Coasesor: Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano



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.

CONTENIDO

1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- ANTECEDENTES	4
2.1.- CARBAMATOS	4
2.2.- CLASIFICACIÓN Y SÍNTESIS DE LOS CARBAMATOS	5
2.2.1.- Fosgenación	5
2.2.2.- Carbonilación reductiva de nitrobenzeno	6
2.2.3.- Carbonilación oxidativa de aminas	6
2.2.4.- Síntesis de carbamatos mediante el uso de carbonatos y bicarbonatos	7
2.2.5.- Síntesis de carbamatos utilizando bióxido de carbono	7
2.2.6.- Síntesis de carbamatos a partir de ditiocarbamatos/tiocarbamatos	8
2.2.7.- Síntesis de carbamatos utilizando cianato de sodio	8
2.2.8.- Síntesis de carbamatos utilizando ureas y alcoholes	8
2.2.9.- Síntesis de carbamatos a partir de compuestos carboxílicos	8
2.2.10.- Síntesis de carbamatos utilizando zinc como catalizador	9
2.2.11.- Síntesis de carbamatos por transposición de Hoffmann	9
2.2.12.- Síntesis de carbamatos por transposición de Curtius	9
2.2.13.- Síntesis de carbamatos por transposición de Lossen	10
2.3.- GARRAPATAS	10
2.3.1.- Garrapatas del género <i>Boophilus</i>	12
2.3.2.- Biología y ciclo vital	12
2.3.3.- Ciclo completo	13
2.3.4.- Importancia económica	14
2.3.5.- Panorama general en México	15
2.3.6.- Estrategias de control de la garrapata	19
3.- JUSTIFICACIÓN	22
4.- OBJETIVOS	23
4.1.- OBJETIVO GENERAL	23
4.2.- OBJETIVOS PARTICULARES	23
5.- MÉTODO EXPERIMENTAL	24
6.- PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	25
6.1.- CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA	25
7.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	25
7.1.- LQM 924-A	27
7.2.- LQM 930-A	30
7.3.- LQM 936-A	33
7.4.- LQM 937-A	36
7.5.- LQM 938-A	39
8.- CONCLUSIONES	43
9.- PROSPECTIVAS	43
10.- REFERENCIAS	43
11.- ANEXOS	47

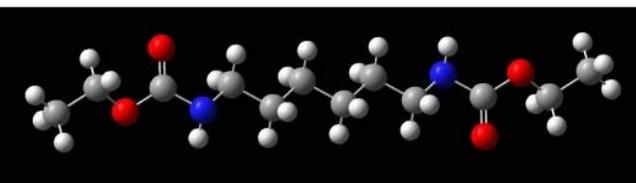
ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del grupo carbamato	4
Figura 2. Estructura de la Fisostigmina, se utiliza como droga anti-Alzheimer	4
Figura 3. Derivados del fosgeno	6
Figura 4. Síntesis de carbamatos a partir de fosgeno	6
Figura 5. Síntesis a partir de carbonilación reductiva de nitrocompuestos aromáticos	6
Figura 6. Síntesis a partir de carbonilación oxidativa de aminas	7
Figura 7. Síntesis de carbamatos utilizando carbonatos	7
Figura 8. Síntesis de carbamatos utilizando bióxido de carbono	7
Figura 9. Síntesis de carbamatos utilizando ditiocarbamatos	8
Figura 10. Síntesis de carbamatos utilizando cianato de sodio	8
Figura 11. Síntesis de carbamatos utilizando ureas y alcohol	8
Figura 12. Síntesis de carbamatos utilizando compuestos carboxílicos	9
Figura 13. Síntesis de carbamatos utilizando síntesis como catalizador	9
Figura 14. Síntesis de carbamatos utilizando la transposición de Hoffmann	9
Figura 15. Síntesis de carbamatos mediante transposición de Curtius	10
Figura 16. Síntesis de carbamatos mediante el reordenamiento de Lossen	10
Figura 17. Estructura de la garrapata	11
Figura 18. Garrapata Ixodidae (der) garrapata Argasidae (izq)	12
Figura 19. Ciclo biológico de la garrapata <i>Boophilus microplus</i> en el ganado bovino	14
Figura 20. Campaña nacional contra la garrapata <i>Boophilus microplus</i> en México	15
Figura 21. Reacciones para la síntesis de la serie LQM 900	23
Figura 22. Ruta sintética para obtener los compuestos de la serie LQM 900	24
Figura 23. Aminas utilizadas para la síntesis de carbamatos	24
Figura 24. Mecanismo de reacción para la síntesis de carbamatos a partir de aminas aromáticas	26
Figura 25. Mecanismo de reacción para la síntesis de carbamatos a partir de aminas alifáticas	26
Figura 26. Espectro de IR del LQM 924-A	27
Figura 27. Grupos funcionales observados en el espectro de IR para el LQM 924-A	28
Figura 28. Espectro de RMN ¹³ C del LQM 924-A	29
Figura 29. Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono del LQM 924-A	29
Figura 30. Espectro de RMN ¹ H del LQM 924-A	30
Figura 31. Identificación numérica de los diferentes átomos de hidrógeno del LQM 924-A	31
Figura 32. Espectro de IR del LQM 930-A	32
Figura 33. Grupos funcionales observados en el espectro de IR para el LQM 930-A	32
Figura 34. Espectro de RMN ¹³ C del LQM 930-A	33
Figura 35. Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono del LQM 930-A	33
Figura 36. Espectro de RMN ¹ H del LQM 930-A	34
Figura 37. Identificación numérica de los diferentes átomos de hidrógeno del LQM 930-A	35
Figura 38. Espectro de IR del LQM 936-A	36
Figura 39. Grupos funcionales observados en el espectro de IR para el LQM 936-A	36
Figura 40. Espectro de RMN ¹³ C del LQM 936-A	37
Figura 41. Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono del LQM 936-A	37
Figura 42. Espectro de RMN ¹ H del LQM 936-A	39
Figura 43. Identificación numérica de los diferentes átomos de hidrógeno del LQM 936-A	39
Figura 44. Espectro de IR del LQM 937-A	40
Figura 45. Grupos funcionales observados en el espectro de IR para el LQM 937-A	41
Figura 46. Espectro de RMN ¹³ C del LQM 937-A	42
Figura 47. Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono del LQM 937-A	42
Figura 48. Espectro de RMN ¹ H del LQM 937-A	43

Figura 49. Identificación numérica de los diferentes átomos de hidrógeno del LQM 937-A	44
Figura 50. Espectro de IR del LQM 938-A	45
Figura 51. Grupos funcionales observados en el espectro de IR para el LQM 938-A	45
Figura 52. Espectro de RMN ¹³ C del LQM 938-A	46
Figura 53. Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono del LQM 938-A	46
Figura 54. Espectro de RMN ¹ H del LQM 938-A	47
Figura 55. Identificación numérica de los diferentes átomos de hidrógeno del LQM 938-A	47

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Clasificación de los carbamatos	5
Esquema 2. Daños al ganado bovino	15



1.- INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

Los parásitos internos y externos del ganado han sido la principal causa de pérdida económica en América Latina. Éstos causan pérdidas en su productividad debido a que producen daños como: morbilidad y mortalidad de los animales, reducción de niveles de producción, alteraciones reproductivas y altos costos de control, entre otros. En los últimos años se han desarrollado y aplicado numerosas estrategias de control de endoparásitos y ectoparásitos, sin embargo, aunque muchos son eficaces son incapaces de prevenir y/o controlar el desarrollo de resistencia a los antiparasitarios (antihelmínticos, acaricidas e insecticidas). (Schillhorn van Venn, 1997).

La disponibilidad futura de nuevos antiparasitarios está comprometida, tanto por el progresivo aumento de los casos de resistencia, los costos (cada vez mayores) en investigación y desarrollo, como por falta de conocimiento y competencia para el descubrimiento de nuevas drogas. (Vial, Traore, Failamb, & Ridley, 1999).

La resistencia a los pesticidas se define como la habilidad de una población de parásitos, para tolerar dosis de tóxicos que serían letales para la mayoría de individuos en una población normal (susceptible) de la misma especie. (Stone, 1972). En el campo se sospecha la presencia de resistencia, cuando un producto que antes era útil para el control, ya no demuestra el mismo efecto, siempre y cuando se aplique bajo condiciones óptimas. (Benavides O., 2001).

Los parasiticidas químicos son recursos no renovables, ya que, una vez desarrollada la resistencia, el producto se torna inservible y se abandona, entonces, el producto debe utilizarse prudentemente para alcanzar el mayor beneficio. La evolución de resistencia a los plaguicidas es un proceso complejo y depende de varios factores: factores intrínsecos, factores operativos, entre otros: (Riddles & Nolan, 1986).

Factores intrínsecos: éstos están relacionados con el parásito y dependen de la genética, ecología, comportamiento y fisiología de la plaga. Por lo tanto, están fuera del control directo del hombre. Los factores operativos, los cuales sí están bajo el control del hombre y se refieren a la elección del o los insecticidas a utilizar, área de cobertura, tiempo y frecuencia de aplicación, concentración y método de aplicación. (Denholm & Rowland, 1992).

Una vez que la resistencia aparece, muchas opciones de control parasitario dejan de ser efectivas, por lo que no solo es importante la validación de estrategias ya desarrolladas sino también la

investigación de nuevas tecnologías. Durante el desarrollo del trabajo me enfocaré a la plaga de las garrapatas y a la síntesis de compuestos químicos que han mostrado actividad ixodicida. El trabajo experimental se ha desarrollado en Laboratorio de Química Medicinal.

En México la exportación de ganado a Estados Unidos genera divisas del rango de 500 a 700 millones de dólares anuales. Pero, la problemática de la garrapata ha impactado fuertemente la movilización y comercialización de animales en el territorio nacional y para la exportación de ganado bovino a Estados Unidos. La mayoría del territorio de este país está considerado libre de este ectoparásito a excepción de una pequeña franja de Texas desde unas cuantas millas hacia el norte desde la frontera con México, denominada zona “buffer”. (Quiroz Romero, Figueroa Castillo, Ibarra Velarde, & López Arellano, 2011).

Por lo que se creó el comité binacional México-Estados Unidos para detectar lotes de animales procedentes de México para exportación a Estados Unidos infestados con garrapatas, lo cual amenaza seriamente la exportación de ganado. En un informe se establece que de octubre de 2004 a febrero de 2006 se detectaron 501 lotes de ganado bovino con garrapatas, de los cuales 381 (76%) presentaron garrapatas del género *Rhipicephalus* (*Boophilus*). (Quiroz Romero, Figueroa Castillo, Ibarra Velarde, & López Arellano, 2011).

Por este problema, la tasa de rechazo entre el 2000 y 2007 se ha mantenido estable en 3-6% presentado para exportación. Una amenaza creciente ha sido el desarrollo de resistencia de las garrapatas a los ixodicidas usados para su control en México, tales como organofosforados (OFs), piretroides sintéticos (PSs) y amidinas (Am), ya que pone en riesgo la aparición de garrapatas resistentes en la zona buffer.

Como he mencionado anteriormente, el problema ocasionado por las garrapatas así como las enfermedades que las mismas transmiten ha limitado la explotación de los bovinos en el mundo. Las garrapatas que causan mayores daños son las del género *Boophilus* y *Amblyomma*. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006). Y sobre las garrapatas del género *Boophilus* se aplicaran los compuestos sintetizados.

Por todo lo anteriormente expresado el trabajo pretende coadyuvar a la resolución del problema mediante la propuesta de estructuras nuevas derivadas del ácido carbámico que han mostrado en pruebas tanto *in vitro* como *in vivo*, actividad ixodicida.

Como más adelante se discutirá para la síntesis de los carbamatos se aplicó energía al sistema mediante la radiación infrarroja para el caso de los compuestos con cadena alifática y en el caso de

las moléculas aromáticas las reacciones se llevaron a cabo en frío un sistema a 0°C. Los carbamatos sintetizados se caracterizaron por los métodos físicos tradicionales como punto de fusión, cromatografía en capa fina y métodos espectroscópicos como el infrarrojo y resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C .



2.- ANTECEDENTES

2.- ANTECEDENTES

2.1.- CARBAMATOS

Los carbamatos orgánicos son compuestos estables derivados del ácido carbámico (NH_2COOH) por sustitución en los fragmentos de amina y el grupo carboxílico por diversos grupos, frecuentemente alquilo y arilo. Los carbamatos se identifican por el tipo de unión: O-CO-NH- y la forma desarrollada sería como se muestra en la Figura 1. (Chaturvedi, 2012).

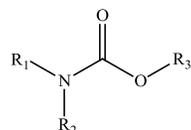


Figura 1. Estructura química del grupo carbamato

Los carbamatos orgánicos representan una clase importante de compuestos ya que muestra diversas propiedades interesantes, se han utilizado en áreas como farmacéutica, agroquímica (pesticidas, herbicidas, insecticidas, fungicidas, etc.), como intermediarios en síntesis orgánica, para la protección de grupos amino en química de péptidos y en química combinatoria. (Chaturvedi, 2012).

Se han estudiado extensamente diversas moléculas que contienen a los carbamatos en su estructura ya sea naturales o sintéticos para diversas enfermedades: anti-cancerígeno, anti-bacterial, anti-fúngico, anti-malaria, anti-viral, anti- VIH, anti-osteoporosis, anti-inflamatorio, anti-diabético, anti-obesidad y como drogas anti-Alzheimer, el ejemplo de éste último es la Fisostigmina, la cual se muestra en la Figura 2. (Chaturvedi, 2012).

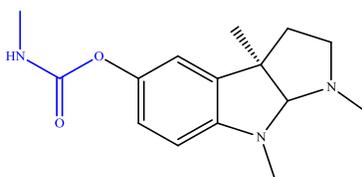
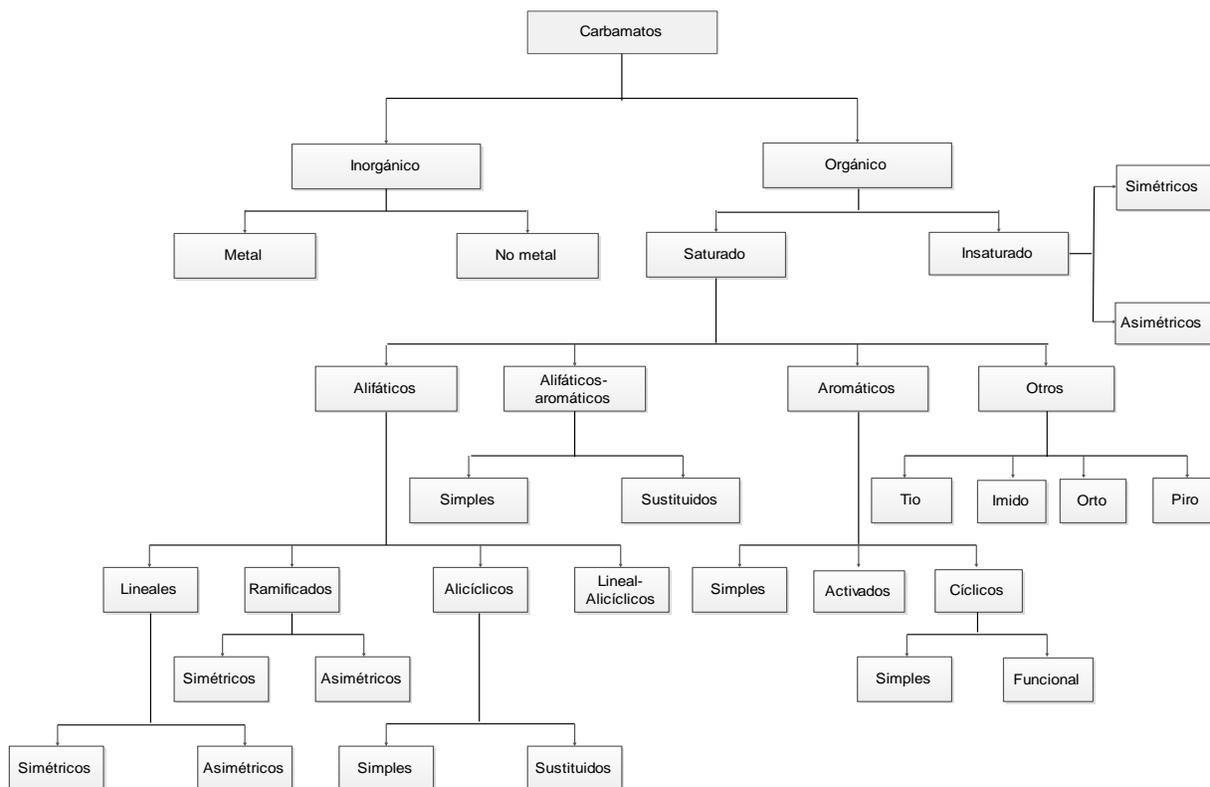


Figura 2. Estructura de la Fisostigmina, se utiliza como droga anti-Alzheimer

2.2.- CLASIFICACIÓN Y SÍNTESIS DE LOS CARBAMATOS

Los carbamatos pueden ser clasificados en dos grupos, orgánicos e inorgánicos. Dependiendo de las variaciones estructurales de los restos adjuntos, esta clasificación se muestra en el Esquema 1. (Chaturvedi, 2012).



Esquema 1. Clasificación de los carbamatos (Chaturvedi, 2012).

Hay diversas técnicas de preparación de carbamatos, se mencionan algunas a continuación:

2.2.1.- Fosgenación

El fosgeno ofrece la posibilidad de unir dos unidades nucleofílicas en el mismo átomo de carbono y, a partir de la entidad formada se pueden sintetizar carbonatos, ureas y carbamatos. Sin embargo el fosgeno es muy tóxico, por lo que su uso es limitado; actualmente se han sintetizado otros compuestos derivados del fosgeno (A) como lo son el 1,1,1-triclorometilformato (difosgeno) (B) y el bis-(1,1,1-triclorometil) carbonato (trifosgeno) (C), los cuales se muestran en la Figura 3. (Chaturvedi, 2012).

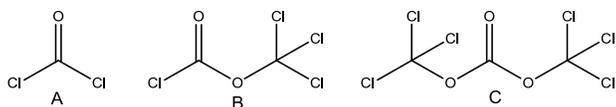


Figura 3. Derivados del fosgeno

Los cloroformatos obtenidos a través de la reacción entre el fosgeno con alcoholes o fenoles pueden reaccionar con aminas dando lugar a los carbamatos, como se muestra en la Figura 4. (Chaturvedi, 2012).

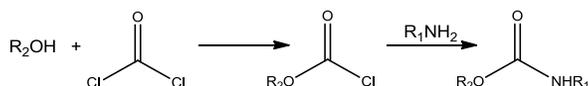


Figura 4. Síntesis de carbamatos a partir de fosgeno

2.2.2.- Carbonilación reductiva de nitrobenzeno

La carbonilación reductiva de nitrocompuestos aromáticos a los carbamatos correspondientes es una síntesis interesante de compuestos nitrados para obtener aminas. Esta reacción es exotérmica por lo que es necesario utilizar catalizadores como paladio, rutenio y rodio. (Chaturvedi, 2012). La síntesis se muestra en la Figura 5. (Watanabe, Tsuji, Takeuchi, & Bull, 1984).

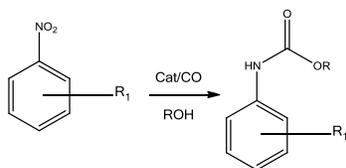


Figura 5. Síntesis a partir de carbonilación reductiva de nitrocompuestos aromáticos

2.2.3.- Carbonilación oxidativa de aminas

Mediante ésta síntesis se han obtenido altos rendimientos, los carbamatos se obtienen haciendo reaccionar una amina con un alcohol, monóxido de carbono y oxígeno, así como un metal como catalizador, por ejemplo: paladio, platino o algún haluro metálico. (Chaturvedi, 2012).

También se han reportado síntesis en donde se han utilizado complejos de oro con trifenilfosfina. (Shi & Deng, 2001). La síntesis general se muestra en la Figura 6.

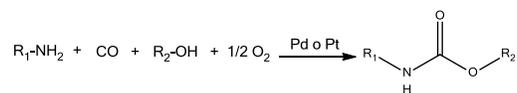


Figura 6. Síntesis a partir de carbonilación oxidativa de aminas

2.2.4.- Síntesis de carbamatos mediante el uso de carbonatos y bicarbonatos

Se han utilizado carbonatos metálicos como son el carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3), carbonato de cesio (Cs_2CO_3), éstos se pueden utilizar solos o con diferentes sistemas catalíticos. (Chaturvedi, 2012). Los haluros de alquilo reaccionan con aminas secundarias utilizando carbonato de potasio con sulfato ácido de tetra-*n*-butilamonio, el producto mayoritario de esta reacción es el carbamato y en cantidades menores también se produce una *N*-alquil amina, como se observa en la Figura 7. (Kondo, Sonada, & Tsutsumi, 1972).

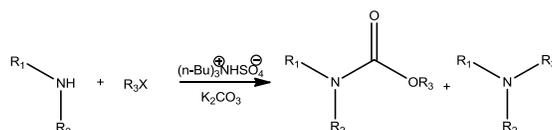


Figura 7. Síntesis de carbamatos utilizando carbonatos

2.2.5.- Síntesis de carbamatos utilizando bióxido de carbono

El bióxido de carbono es otra alternativa segura y barata para poder realizar la síntesis de carbamatos y otros compuestos. Además de la amina se utilizan como sustrato éteres. (Yoshida & Yamashita, 1984). También han utilizado haluros de alquilo, sin embargo es menor el rendimiento obtenido y el tiempo de reacción es mayor. (Yoshida & Yamashita, 1984).

Otros sustratos utilizados son: orto éteres, epóxidos y complejos de titanio. También se han sintetizado carbamatos cíclicos utilizando compuestos con fósforo(III); entre otras reacciones en donde se utiliza el bióxido de carbono gaseoso, un ejemplo de la síntesis utilizando como sustrato un éter se muestra en la Figura 8.

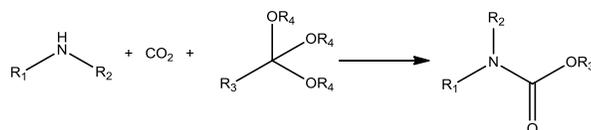


Figura 8. Síntesis de carbamatos utilizando bióxido de carbono

2.2.6.- Síntesis de carbamatos a partir de ditiocarbamatos/tiocarbamatos

En ésta síntesis se utiliza como reactivo metóxido de sodio NaOMe y ocurre como se muestra en la Figura 9. (Tandel, Rajappa, & Pansare, 1993).

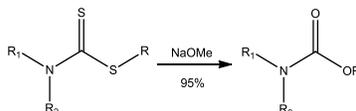


Figura 9. Síntesis de carbamatos utilizando ditiocarbamatos

2.2.7.- Síntesis de carbamatos utilizando cianato de sodio

Se sintetizan carbamatos primarios, utilizando como sustrato alcoholes y como reactivo diferentes catalizadores ácidos, como el ácido tricloroacético, ácido sulfúrico o ácido perclórico soportados en sílice y la síntesis es la que se muestra en la Figura 10. (Modarresi-Alam, Khamooshi, Nasrollahzadeh, & Amirazizi, 2007).

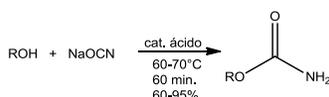


Figura 10. Síntesis de carbamatos utilizando cianato de sodio

2.2.8.- Síntesis de carbamatos utilizando ureas y alcoholes

Se utilizan ureas y alcoholes con reactivos catalíticos, entre los que presentan mayor rendimiento son óxido de di-n-butilestaño (DBTO) como se muestra en la Figura 11. (Shivarkar, Gupte, & Chaudhari, 2004).

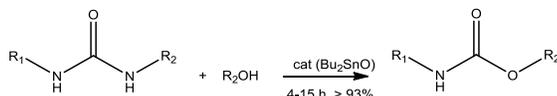


Figura 11. Síntesis de carbamatos utilizando ureas y alcohol

2.2.9.- Síntesis de carbamatos a partir de compuestos carboxílicos

Con éste método no se utiliza disolvente, se sintetizan enol carbamatos con N,N-diisopropil cloruro de carbamoilo y como reactivo la 2,4,6-Colidina y se obtienen altos rendimientos como observamos en la Figura 12. (Seijas, Vázquez, & Crecente, 2007).

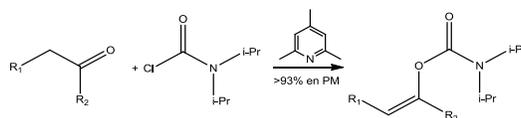


Figura 12. Síntesis de carbamatos utilizando compuestos carboxílicos

2.2.10.- Síntesis de carbamatos utilizando zinc como catalizador

La reacción entre una amina con el cloroformiato en presencia de zinc es rápida y con altos rendimientos; es una reacción muy rápida y por lo tanto muy utilizada para sintetizar aril y alquil carbamatos (como se muestra en la Figura 13) y carbamatos heterocíclicos. (Yadav, Reddy, Reddy, & Meshram, 1998).

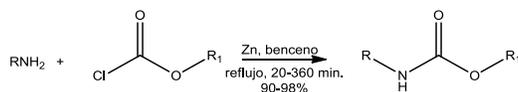


Figura13. Síntesis de carbamatos utilizando zinc como catalizador

2.2.11.- Síntesis de carbamatos por transposición de Hoffmann

En esta transposición se obtiene una amina primaria a partir de una amida y se requiere de NaOH y Br₂; actualmente a partir de ésta se obtienen carbamatos y se involucra un isocianato como intermediario, últimamente 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 rendimientos altos, para esto han sido de utilidad compuestos con yodo, por ejemplo el di(acetoxiiodo)benceno PhI(OAc)₂ podemos ver en el siguiente ejemplo de la Figura 14. (Huang & Keillor, 1997).

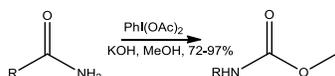


Figura 14. Síntesis de carbamatos utilizando la transposición de Hoffmann

2.2.12.- Síntesis de carbamatos por transposición de Curtius

Implica la pirolisis de azidas de acilo para producir un isocianato, los cuales reaccionan con alcoholes para dar lugar a los carbamatos correspondientes como se muestra en la Figura 15. (Lebel & Leogane, 2006).

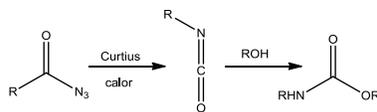


Figura 15. Síntesis de carbamatos mediante transposición de Curtius

2.2.13.- Síntesis de carbamatos por transposición de Lossen

Los ácidos hidroxámicos se pueden convertir a isocianatos mediante el reordenamiento de Lossen y la reacción de tal isocianato con alcohol origina el correspondiente carbamato, se muestra en la Figura 16 la síntesis. (Hamon, Prié, Lecornué, & Papot, 2009).

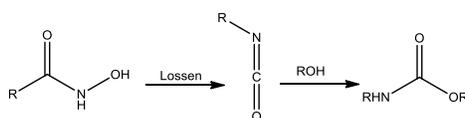


Figura16. Síntesis de carbamatos mediante el reordenamiento de Lossen

2.3.- GARRAPATAS

Las garrapatas son de los principales ectoparásitos que se encuentran en los vertebrados, éstas pueden penetrar los pulmones, la nariz, los oídos, la piel, el intestino y vejiga de los mismos. (Burruss, 1979).

La clase Arachnoidea incluye doce órdenes entre los que se encuentran animales tan conocidos como los escorpiones, pseudoescorpiones, garrapatas y ácaros. Las garrapatas y los ácaros integran el orden Acarina; todos estos animales se caracterizan por tener un aparato bucal formado por pedipalpos y quelíceros y carecer de antenas y mandíbulas. (Cheng, 1978).

El cuerpo de las garrapatas está segmentado en dos regiones: (1) el gnatosoma, algunas veces llamado capítulo, que es una pequeña región del cuerpo que se proyecta en sentido anterior y en la que se encuentra el aparato bucal, y (2) el cuerpo propiamente dicho. (Cheng, 1978).

El aparato bucal incluye tres tipos de estructuras; (1) el alargado hipostoma, que normalmente está dentado, se localiza medialmente, en posición ventral respecto a la boca. (2) un par de quelíceros, que se localizan en las superficies dorsolaterales del hipostoma, uno a cada lado de la boca.

Cada quelíceros está dividido en tres segmentos, ambos tienen la función de perforar y desgarrar el tegumento del hospedador, permitiendo la entrada del gnatosoma o el hipostoma. (3) un par de palpos o pedipalpos que surgen de los márgenes anteroventrales de la base del capítulo. En las garrapatas argásidas los pedipalpos son flexibles y no están íntimamente unidos con el hipostoma.

Pero, en las especies ixodidas estos palpos son rígidos y se asocian con el hipostoma. En la Figura 17 se muestra la estructura de las garrapatas. (Cheng, 1978).

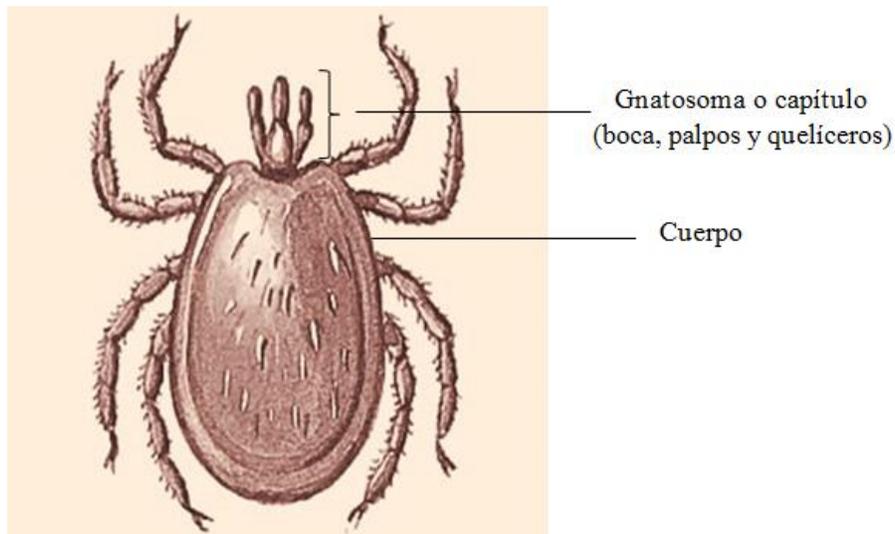


Figura 17. Estructura de la garrapata

En este caso nos enfocaremos al suborden Ixodides, ya que son las que afectan de manera importante el ganado bovino en América Latina. Todos los miembros que pertenecen a este suborden son parásitos y se encuentran en todos los vertebrados superiores a los peces, como ectoparásitos que se alimentan de la sangre y linfa de sus hospedadores. (Cheng, 1978).

Son garrapatas de 2-30mm, sus quelíceros están modificados para cortar la piel, el hipostoma posee dientes ventrales y laterales que utiliza para anclarse a su hospedador. Están dotados de ojos y pueden presentar hasta 30 estadios ninfales. (Iraola, 1998).

Familia Argasidae (garrapatas de cuerpo blando): Son ectoparásitos de serpientes, lagartos, tortugas, aves y algunos mamíferos. Existen 85 especies, algunas de las cuales tienen importancia médica y económica. (Cheng, 1978). Son garrapatas que se alimentan periódicamente de los mismos hospedadores; se les suele encontrar en nidos, refugios o madrigueras de pájaro o pequeños mamíferos especialmente murciélagos. (Iraola, 1998).

Familia Ixodidae (garrapatas de cuerpo duro): Son la mayor familia de garrapatas; los géneros más importantes son: *Dermacentor*, *Ixodes*, *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Boophilus* y *Amblyomma*. (Cheng, 1978). Tienen solo tres estadios postembrionales (larva, ninfa y adulto), necesitando cada uno alimentarse de un hospedador diferente.

En la Figura 18 observamos las diferencias entre ambas garrapatas del suborden Ixodides.



Figura 18. Garrapata Ixodidae (der), garrapata Argasidae (izq)

2.3.1.- GARRAPATAS DEL GÉNERO *BOOPHILUS*

Rhipicephalus microplus, anteriormente conocida como *Boophilus microplus* es considerada la garrapata más importante del ganado bovino a nivel mundial; *Boophilus microplus* es una garrapata dura (Ixodidae) que se puede encontrar en diversos huéspedes, entre ellos el ganado bovino, búfalos, caballos, asnos, cabras, ovejas, ciervos, cerdos, perros y algunos animales silvestres. Esta garrapata es de un solo hospedador, se dan en regiones tropicales y subtropicales. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

Debido a lo anterior, 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. Dichas garrapatas tienen una importancia histórica, ya que fueron el primer artrópodo identificado como hospedador intermediario de un protozooario, *Babesia bigemina*, del ganado bovino. Como se ha mencionado en párrafos anteriores, los animales con infestación grave pueden padecer anemia, (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006), intoxicación, daño físico a las pieles y transmisión de organismos que causan enfermedades al ganado. (Baxter, Green, Stuttgart, & Barker, 1999).

2.3.2.- BIOLOGÍA Y CICLO VITAL

Fase parasitaria

La fase parasitaria de *Boophilus microplus*, es decir, su estancia en el animal, dura aproximadamente 21 días (larva, pupa y adulto), durante la cual la larva se alimenta de sangre por cada una de estas etapas. La duración de la fase parasitaria es constante e independiente de los

fenómenos climáticos. El ciclo está ligeramente extendido si el animal tiene una alta resistencia a las garrapatas. (Desquesnes, 1994).

Fase libre

La hembra grávida busca un lugar adecuado para la puesta de huevos: un entorno húmedo, generalmente en la base de la hierba o arbustos. Pueden describirse varias etapas (Desquesnes, 1994):

- **Prepuesta:** 2 a 6 días
- **Colocación:** 2 a 10 días una hembra produce de 2000 a 4000 huevos, esto ocurre a una temperatura por encima de los 15°C.
- **Incubación:** 14 a 100 días, a una temperatura inferior de 10°C se inhibe el desarrollo embrionario.
- **Eclosión:** dura de 18 a 120 días.
- **Búsqueda de hospedero:** Las larvas suben a las hojas o hierba y forman grupos, permanecen latentes ahí, hasta que pase un huésped, al que se unen en grupos. Por lo tanto la infestación es totalmente masiva.

La capacidad de infección aumenta entre la eclosión y el día 25, luego disminuye lentamente. La supervivencia de las larvas se ve favorecida por la sombra y la humedad. (Desquesnes, 1994).

2.3.3.- CICLO COMPLETO

Tiene ciclo biológico directo donde presenta una fase parasítica y otra no parasítica que está influenciada principalmente por factores ambientales y de manejo.

La fase parasítica (larva, ninfa y adulta) ocurre sobre el mismo hospedero, la larva que se alimenta muda a ninfa y posteriormente a adulta. Los machos y las hembras copulan y la hembra queda grávida para desprenderse y caer al suelo e iniciar la fase no parasítica y de encuentro. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

En total en un periodo de 20 a 300 días puede transcurrir entre el abandono de la hembra y la muerte de las larvas a partir de falta de alimento, la duración media es de 50 a 70 días. Un ciclo completo va de 40 y 320 días, con un promedio de 50 a 70 días. (Desquesnes, 1994).

En la Figura 19 observamos el ciclo biológico de la garrapata *Boophilus microplus* en el ganado bovino.



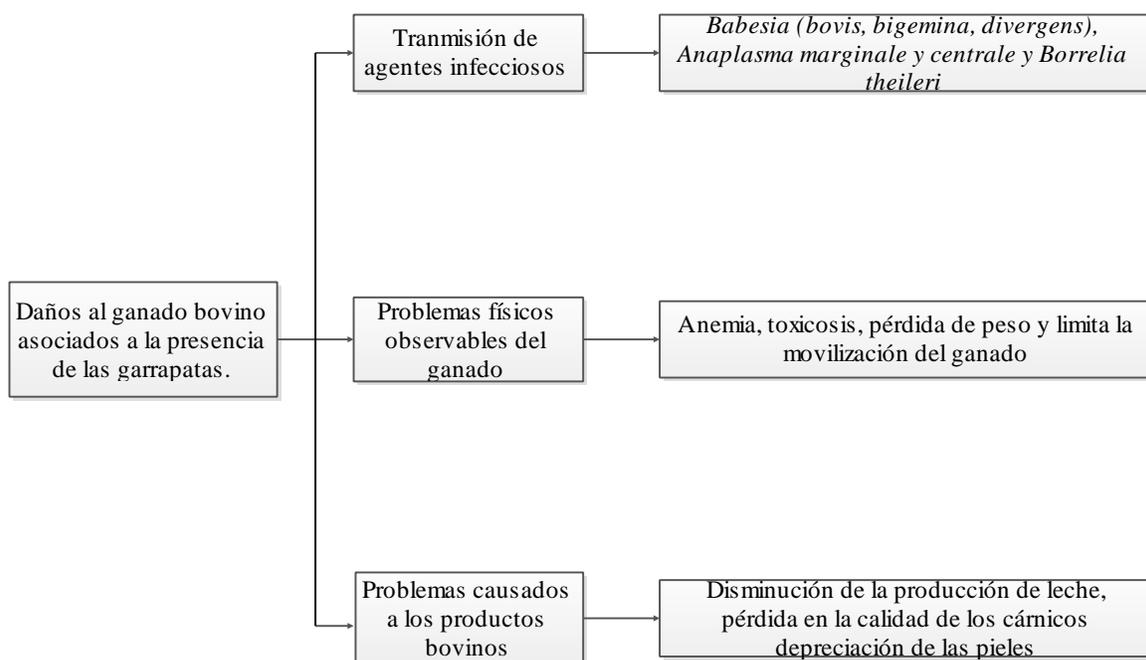
Figura19. Ciclo biológico de la garrapata *Boophilus microplus* en el ganado bovino

2.3.4.- IMPORTANCIA ECONÓMICA

Ya se ha mencionado que la garrapata del género *Boophilus* ocupa zonas extensas alrededor del mundo, es además el ectoparásito más dañino para el ganado bovino (Junquera, 2009), significa que se ha convertido en una plaga de gran importancia económica por las enormes pérdidas generadas para los productores, (gasto de ixodicidas y transmisión de enfermedades infecciosas) en muchos países y especialmente en México se estiman pérdidas de aproximadamente 48 millones de dólares anualmente (Jiménez Hernández, Estudio piloto sobre la resistencia de *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* a ixodicidas en unidades de producción de los municipios de Cotaxtla y Medellín, Ver. México., 2011).

A través de su acción directa o el efecto indirecto sobre la producción animal, las garrapatas causan las mayores pérdidas a la ganadería bovina. El daño de la piel que es causado por el piquete y los abscesos que se desarrollan produce apreciables pérdidas en el valor de las pieles, además de la pérdida de sangre y un efecto por toxinas. En el caso de las vacas lecheras, esos abscesos están involucrados en el daño y la pérdida de uno o más cuartos de la glándula mamaria con la consecuente disminución de la producción láctea. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

En el Esquema 2 se resumen los principales daños a los bovinos, ocasionados por las garrapatas, algunos ya se mencionaron anteriormente.



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

2.3.5.- PANORAMA GENERAL EN MÉXICO

En la figura 20, se muestra la situación en la que se encuentra nuestro país con respecto a la campaña nacional contra la garrapata *B. microplus*. Observamos las zonas que se encuentran libres de éste parásito, las zonas en las que se ha controlado en cierta medida la infestación y la zona buffer, que es la zona en la que se trabaja de manera conjunta con Estados Unidos para el control y erradicación de esta plaga.



Figura 20. Campaña nacional contra la garrapata *B. microplus* en México. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

Debido a la gran extensión de frontera contigua entre México y Estados Unidos, existe un vínculo entre las actividades de control llevadas a cabo en nuestro país y el desarrollo de resistencia a los ixodicidas en poblaciones de garrapatas en México ha sido de gran preocupación para programas sociales en Estados Unidos. (Davey, Miller, & George, 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, la cual indica que se deben aplicar las medidas sanitarias de prevención, control, diagnóstico y vigilancia epidemiológica para con las garrapatas así como, trazabilidad, control de la movilización, transporte, tránsito y comercialización de bovinos. (SAGARPA, 1995).

En una investigación para conocer el problema de resistencia de las garrapatas *B. microplus* a los garrapaticidas en los ranchos bovinos del sureste de México, se encontró que el 100% de los productores de los cuatro estados estudiados usan garrapaticidas para controlar esta plaga. El amitraz es la sustancia química que tiene mayor uso en la actualidad para el control de garrapatas en la ganadería bovina. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

Los organoclorados se siguen usando en la ganadería bovina, a pesar de ser productos químicos de uso prohibido por sus efectos negativos a la salud humana. La familia de piretroides presenta el mayor problema de resistencia en el sureste del país. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

De acuerdo con estudios llevados a cabo en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, en la Tabla 1 se aprecia que no se requiere una gran cantidad de miligramos del compuesto para inhibir al 95% el crecimiento de la cepa, revelando que algunos de los compuestos de la serie LQM-900 tienen potencial actividad ixodocida. (Flores, 2010).

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

Tabla 1. Resultados de IC₉₅ (mg/ml) obtenidos de los LQM-919, LQM-917 y LQM-996.

El impacto económico negativo de las garrapatas en la ganadería se debe a diversos efectos tanto directos como indirectos; su efecto directo en la producción es el daño a las pieles por efecto de picaduras, pérdida de sangre y efectos tóxicos, otro efecto directo es sobre la ganancia de peso y su producción de leche; las garrapatas también llegan a producir bajas en la fertilidad del ganado. En cuanto que el efecto indirecto está dado por los agentes que transmiten principalmente la garrapata del género *Boophilus* tales como *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* y *Anaplasma marginale*. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

El procedimiento más viejo y probablemente más efectivo para el control de la Bebesiosis es erradicar a su vector, es decir a la garrapata *Boophilus*. En la década de los años 20 y 30, se llevó a cabo una campaña de erradicación en Estado Unidos y se trató básicamente en sumergir el ganado cada 2 o 3 semanas en baños cargados con acaricidas arsenicales. Sin embargo, éstos se han reemplazado por compuestos mejorados y en algunos países tropicales, la meta es el control de la garrapata más que la erradicación. (<http://www.fmvz.unam.mx/>, 2013).

En México, la resistencia a los garrapaticidas se ha venido monitoreando desde la década de 1980, al detectarse los primeros casos de resistencia a los organofosforados y por ello se autorizó en el país la comercialización de las amidinas; sin embargo para el año 2001 se detectaron en México los primeros casos de resistencia a éstas. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

De las 77 especies de garrapatas identificadas en México, las garrapatas que afectan al ganado bovino son las siguientes: *Boophilus microplus*, *B. anulatus*, *Amblyomma cajennense*, *A. imitador*, *A. maculatum*, *A. triste*, *A. americanum* y *Anocentor nitens*, pero las que afectan de manera más importante son *Boophilus microplus* y *Amblyomma cajennense*. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

La garrapata del género *Boophilus* transmite al ganado agentes causantes de enfermedades como piroplasmosis, que es la fiebre del ganado y conduce a otras enfermedades como anemia, ictericia y muerte, (Pestana, 1995) pues ocurre una hemólisis intravascular, que consiste en la destrucción del glóbulo rojo dentro de la circulación con liberación del contenido celular en el plasma. (Hidalgo, 2008). Y también ocasiona anaplasmosis que es una anemia ocasionada por la destrucción de eritrocitos parasitados (Pestana, 1995) y ocurre hemólisis extravascular, la cual consiste en la remoción y destrucción de los glóbulos rojos con alteraciones en la membrana celular. (Hidalgo, 2008).

Es importante practicar el control de las garrapatas durante la fase libre porque, como ya se mencionó, los tratamientos acaricidas tienen una eficacia limitada en infestaciones severas a largo plazo, hay distintos parámetros controlables o no, algunos ya se mencionaron anteriormente. (Desquesnes, 1994).

Por lo anterior, se han llevado a cabo una serie de programas desde 1827, los cuales han sido implementados para erradicarla y/o controlarla, con la finalidad de disminuir las pérdidas en la producción de carne y leche, dichos programas, se han basado fundamentalmente en la aplicación de sustancias químicas sobre el cuerpo de los bovinos parasitados, como ya mencioné anteriormente. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

También se utiliza lo que se denomina “Mangas de aspersión” es decir, mojan al ganado con los garrapaticidas, a través de aspersores fijos adaptados a una manga de manejo; “Tratamiento por derrame dorsal” existe el “pour on” o epicutáneo, en donde derraman el producto sobre la línea media dorsal del bovino y el “spot on” o transcutáneo, cuando el producto se coloca en un solo sitio del dorso del animal. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

Se han utilizado otros métodos como el de “Mangas portátiles” utilizan una manga portátil cerrada y acompañada del depósito del garrapaticida y tiene la misma función que la aspersión con manga fija. La “Aspersión manual” se utiliza cuando se bañan pocos animales y el equipo consiste en una bomba de aspersión manual. “Tratamiento mediante inyección” en donde se aplican endectocidas y pueden administrarse por vía intramuscular o subcutánea, pero los efectos son a largo plazo. Y se utiliza el “Tratamiento con aretes y collares impregnados” en este caso se elaboran dispositivos de plástico o PVC los cuales contienen el pesticida impregnado y su eliminación es paulatina y sostenida, a partir del sitio de aplicación alcanzan todo el cuerpo del animal. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

2.3.6.- ESTRATEGIAS DE CONTROL DE GARRAPATA.

A continuación mencionaré algunas estrategias tecnológicas que se han llevado a cabo recientemente para el control de garrapatas:

FAMACHA ©

Esta técnica (Faffa Malan Chart) se desarrolló originalmente en Sudáfrica, para el control de *Hae. contortus* (nematodo) en ovinos. (Barger, Siale, Bancks, & Lejambre, 1994). Con esta técnica se visualizan distintos niveles de anemia que produce el nematodo a través de la coloración de la mucosa ocular. Es una técnica fácilmente realizable pero es difícil de entender en su fundamento por el productor. Se han observado respuestas no consistentes en algunas categorías o en situaciones de desnutrición. (Bath, 2000b).

ROTACIÓN DE GARRAPATICIDAS

Se trata de la aplicación alternada en el tiempo de dos o más compuestos, de modo que cada individuo de la población parasitaria es expuesto a un compuesto a la vez, pero la población experimenta una exposición múltiple en el tiempo.

CULTIVO

El arado es el mejor método para la limpieza de un pastizal, pues elimina todos los hábitats de garrapatas durante un máximo de 4 a 6 meses en los que la limpieza es casi completa. (Desquesnes, 1994).

ROTACIÓN DE LOS PASTOS

Consiste en eliminar por inanición de una parte de la población de garrapatas, especialmente de larvas, debido a la ausencia del hospedador. En el ganado bovino, se incrementa el tiempo de retorno del rebaño al mismo potrero al establecer un manejo sistemático para que los parásitos no tengan un hospedador de donde alimentarse. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

Mientras mayor tiempo de descanso se les dé a los potreros mayor será la mortalidad de larvas y por lo mismo menor será el número de larvas disponibles dentro de la población de garrapatas a parasitar a los bovinos. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

Generalmente un periodo de descanso de 3 a 5 meses permite la limpieza de un 80% del pasto. Por desgracia, la escasez de tierras en general limita el uso de la rotación. (Desquesnes, 1994).

HONGOS PATÓGENOS

Está destinado a combatir los estados libres de nematodos que se encuentran en la materia fecal de ovinos, caprinos, bovinos, equinos y cerdos (Larsen, 1999); cuando se utilizan clamidosporas de *D. flagrans* en el alimento, luego del pasaje por el tracto gastrointestinal, produce una red de aspecto tridimensional, que atrapan larvas y las destruyen. La desventaja es que no existe un actualmente un producto estándar disponible; entre otras limitantes se puede mencionar que los hongos requieren de humedad para germinar, son fotosensibles, les afectan las altas temperaturas y no hay infraestructura para producir cantidades masivas. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

Ejemplos de los hongos utilizados son: *Beauveria bassiana*, *Nomuraea riley*, *Paecilomyces fumosoroseus* y *Metarhizium anisopliae*.

ENEMIGOS NATURALES

Éste no es un concepto nuevo, solo que con el desarrollo de la resistencia a los pesticidas ha vuelto a adquirir importancia. Se basa en una idea simple, pero de difícil implementación en países en vías de desarrollo; consiste en establecer las especies de parásitos que se quiere controlar, para luego identificar las especies nativas o exóticas de artrópodos que sean sus enemigos naturales. (Hogsette, 1999).

Ejemplos de depredadores naturales:

México y América Latina: Garzas y pájaros que se alimentan de garrapatas. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

Australia e Indonesia: Algunas especies de hormigas (*Pheidole megacephala*) y ácaro (*Anystis baccarum*). (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

Brasil: Hormigas (*Pachycondyla striaten*) en verano reducen hasta un 55% la población de garrapatas adultas en comparación con un 33% en invierno. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

MEDICINA VERDE

Otra alternativa es recurrir al uso de extractos vegetales bajo un concepto etnobotánico que explota el conocimiento acumulado por las comunidades indígenas de América tropical. Aunque el uso de muchos pesticidas tuvieron su origen en extractos vegetales, como es el caso del crisantemo con los piretroides, la visión etnobotánica brinda una diferente connotación, ya que se conocen las plantas y se incentiva su cultivo y uso en las fincas. (Gari, 2001).

Dentro de otras alternativas de medicina natural para el control de parásitos que ya han sido consideradas en la investigación destacan, el árbol de Mamey, *Mammea americana*, nativo del Caribe, en la región lo han utilizado en el tratamiento de enfermedades parasitarias de la piel y recientemente demostró efecto acaricida. (Oliveros, Rois, Benavides, & Wilches, 1996).

Martínez-Velázquez, et al. (2010) reportaron 100% de eficacia para el control de larvas de *R. microplus* usando extractos de *Cuminum cyminum* y *Pimenta dioica*. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006). Fernández-Salas, et al. (2011) reportaron que cuatro plantas tropicales ricas en taninos fueron eficaces en el control de larvas de *R. microplus*. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

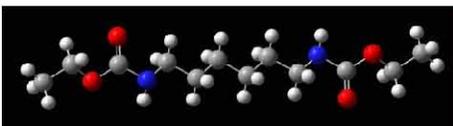
Se ha visto que presenta eficacia contra larvas pero es necesario probarlos contra adultos, también una desventaja es que se han identificado pocos metabolitos que asuman cierto poder acaricida. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

VACUNA ANTIGARRAPATA

Con la biotecnología se han desarrollado inmunógenos derivados de las células intestinales de la garrapata *B. Microplus* con los que se han producido vacunas que tienen eficacia contra cepas del parásito. Hay dos vacunas disponibles a nivel mundial: TickGARDPLUS® (Australiana) y Gavac® (Cubana). (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006). Aplicadas a los vacunos, desarrollan anticuerpos que producen hemorragias a nivel del intestino de la garrapata que los parasita y como consecuencia menos viabilidad de sus larvas disminuyendo la contaminación en los campos. (Rubino, 2007).

La vacuna Gavac® posee el antígeno Bm86 recombinante y se comercializa en varios países de América Latina incluyendo a México; reduce 70-90% la capacidad reproductiva de las garrapatas. El efecto de la vacuna Bm86 se podría incrementar con la inclusión de otros antígenos, Bm86 incrementa su efectividad al combinarse con Bm91 o BmA7, sin embargo, entre las desventajas de estas es que sus beneficios son vistos por el productor a largo plazo y requiere de varias aplicaciones, siendo un inconveniente. (Rodríguez-Vivas, y otros, 2006).

En cuanto al control químico de las garrapatas sigue siendo el método más eficiente en la ganadería bovina nacional, los acaricidas que se han utilizado son: arsenicales, organoclorados, organofosforados, amidinas, piretroides, lactonas macrocíclicas como las ivermectinas (LM) y actualmente acyl-ureas y en nuestro caso los carbamatos. Existen diversas rutas sintéticas para producir carbamatos, en el presente trabajo se proponen algunos para que posteriormente puedan ser utilizados para el control de garrapatas en el ganado bovino.



3.- JUSTIFICACIÓN

3.- JUSTIFICACIÓN

Debido a que la garrapata *Boophilus microplus* provoca grandes problemas a nivel mundial, afectando particularmente al ganado bovino en México limitando su comercialización, generando una pérdida anual de 48 millones de dólares americanos (Jiménez Hernández, 2011), es prioritario desarrollar investigación en la síntesis de nuevos compuestos, en este caso derivados del ácido carbámico, que ayuden al control y erradicación de las garrapatas, por la resistencia que éstas han generado a los ixodícidas que hoy en día se encuentran en el mercado.

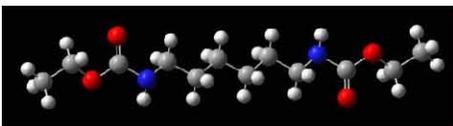
Para ello se sintetizaron 5 nuevos derivados del ácido carbámico:

LQM 924-A 2-(5-Nitrotiazolo) carbamato de etilo

LQM 930-A 1,6-hexildicarbamato de etilo

LQM 936-A 1,7-heptildicarbamato de etilo

LQM 937-A 1,10-decildicarbamato de etilo



4.- OBJETIVOS

4.- OBJETIVOS

4.1.- Objetivo general.

Sintetizar, purificar y caracterizar 5 nuevos compuestos de la serie LQM-900 derivados de ácido carbámico que han mostrado actividad ixodicida en garrapatas del género *Boophilus*, con base en las reacciones que se muestran en la Figura 21 y caracterizarlos espectroscópicamente.

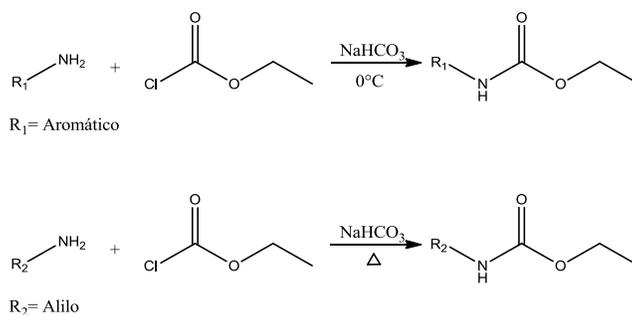


Figura 21. Reacciones para la síntesis de la serie LQM-900

4.2.- Objetivos particulares

- 1.- Sintetizar 5 carbamatos empleando una reacción de sustitución acil nucleofílica, utilizando como reactivo cloroformiato de etilo y seguirla utilizando Cromatografía en Capa Fina (CCF) para verificar el punto final.
- 2.- Llevar a cabo la purificación del compuesto obtenido mediante el método de recristalización si es sólido y destilación o Cromatografía en Columna si es líquido.
- 3.- Realizar la caracterización para cada compuesto sintetizado, como son sus características físicas y métodos espectroscópicos como el Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN ^{13}C y ^1H) y de ser posible difracción de rayos X.



5.- MÉTODO EXPERIMENTAL

5.- MÉTODO EXPERIMENTAL

En la Figura 22 se muestra la ruta sintética para la preparación de los derivados de ácido carbámico, haciendo reaccionar una amina con cloroformiato de etilo, el medio de reacción es acetona o etanol y se coloca en baño de hielo o en infrarrojo.

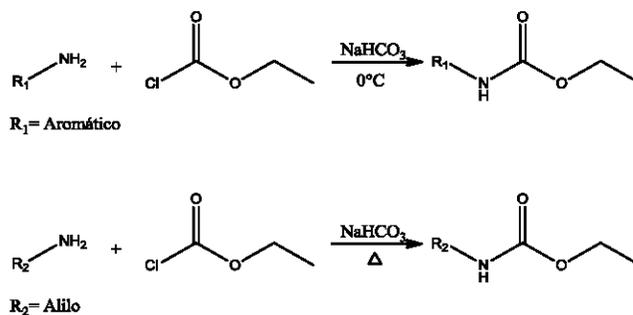


Figura 22. Ruta sintética para obtener los compuestos de la serie LQM-900

En la Figura 23 se muestran las materias primas de las cuales se partió para la síntesis de carbamatos.

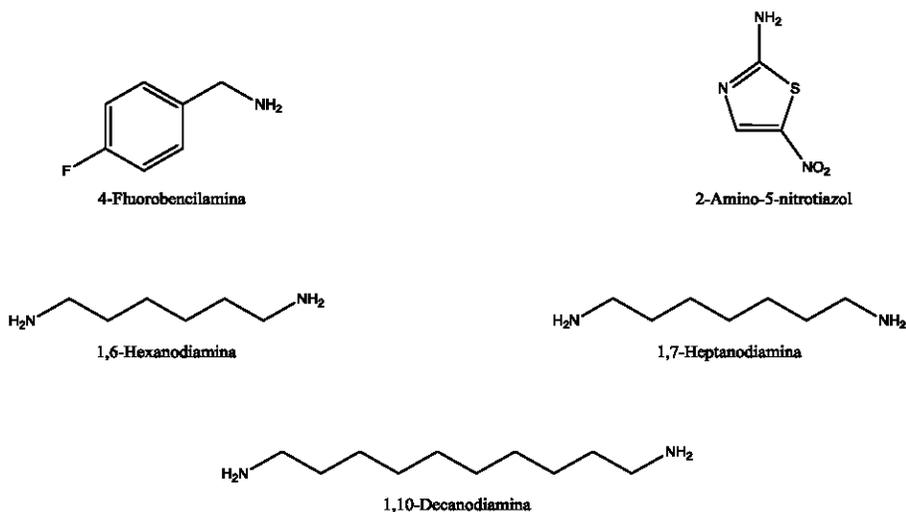
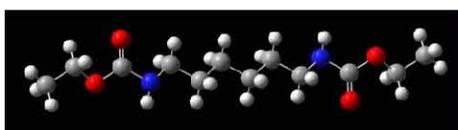


Figura 23. Aminas utilizadas para la síntesis de carbamatos.



6.- PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

6.- PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Para la síntesis de cada uno de los carbamatos, se realizaron los cálculos estequiométricos con base en la reacción balanceada, se pesó en un matraz de bola la cantidad de amina correspondiente y se disolvió en acetona o etanol dependiendo de la solubilidad de la materia prima. Se agregó al matraz NaHCO_3 y gota a gota el cloroformiato de etilo $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2\text{Cl}$ para llevar a cabo la reacción.

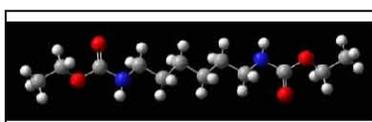
Se sigue por cromatografía en capa fina (CCF) y dependiendo de la polaridad de la materia prima así como del producto se elige el sistema de elución, como indicadores se utilizó luz UV y el iodo. Una vez que la reacción finaliza se purifica, en algunos casos se utilizó carbón activado para remover las impurezas y dependiendo la solubilidad del producto se utilizaron distintos disolventes para recrystalizar.

6.1.- CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Cada uno de los compuestos sintetizados se caracterizaron con ayuda de las siguientes técnicas: espectroscopia de infrarrojo (IR) y con resonancia magnética nuclear de carbono trece (RMN ^{13}C) y resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN ^1H).

Espectroscopia de infrarrojo. Los espectros IR fueron realizados en un equipo NICOLET iS10 spectrometer Thermo Scientific, adaptado con un accesorio Smart Orbit Thermo Scientific, diamond 30000-200 cm^{-1} y el software OMNIC 8.0.

Resonancia Magnética Nuclear. Se realizaron en un equipo Marca Varian Modelo frecuencia 300 MHz



7.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el desarrollo de la investigación experimental se utilizó como materias primas tanto aminas aromáticas como alifáticas para la producción de carbamatos y de acuerdo con su reactividad química se utilizó baño de hielo para las primeras y radiación infrarroja para las alifáticas. En la Figura 24 se muestra la propuesta de mecanismo de reacción de la síntesis de los carbamatos aromáticos y que corresponde a una sustitución acil nucleofílica, es decir, implica una reacción de adición-eliminación.

Podemos observar cómo el par de electrones de la amina ataca al carbono electrófilo del halogenuro de acilo formando un intermediario tetraédrico. Cuando el oxígeno regresa el par de electrones al carbono, se elimina al ion cloruro debido a que es un buen grupo saliente; posteriormente el ion cloruro sustrae a uno de los hidrógenos unidos al nitrógeno y así formar el carbamato correspondiente.

Se agregó el NaHCO_3 para controlar la acidez del medio, es decir como regulador, no necesariamente para neutralizar o hacer básico el medio de reacción, pero, si se pudo observar que cuando no se agregaba el reactivo la reacción era muy exotérmica debido al HCl que en ella se genera en este caso el NaHCO_3 capta el hidrógeno para formar ácido carbónico H_2CO_3 , el cual, debido a su inestabilidad se descompone rápidamente en CO_2 y H_2O .

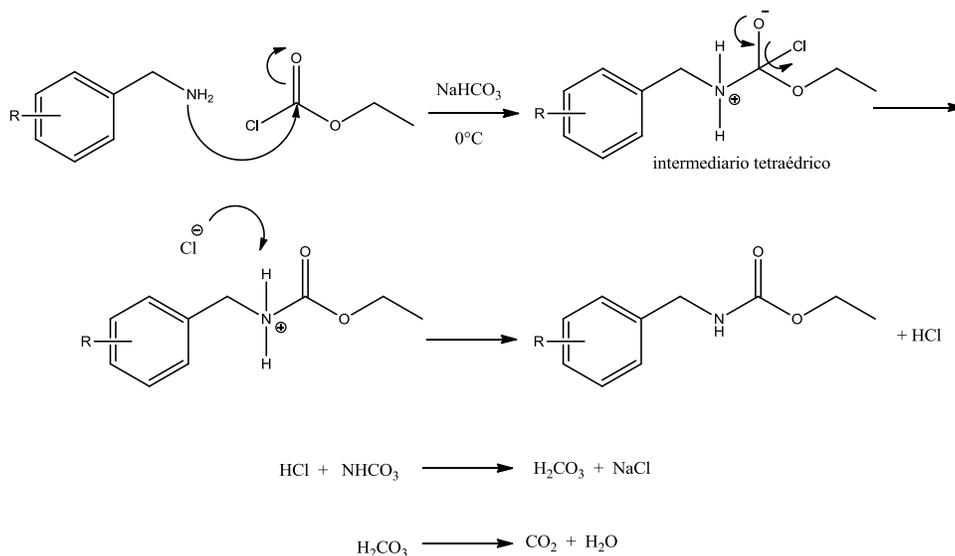


Figura 24. Mecanismo de reacción para la síntesis de carbamatos a partir de aminas aromáticas

En la Figura 25 se propone el mecanismo de reacción para las aminas alifáticas, en éste caso se requiere de 2 moles del halogenuro de acilo para que reaccione totalmente la amina, pero la explicación del mecanismo es como la anteriormente descrita.

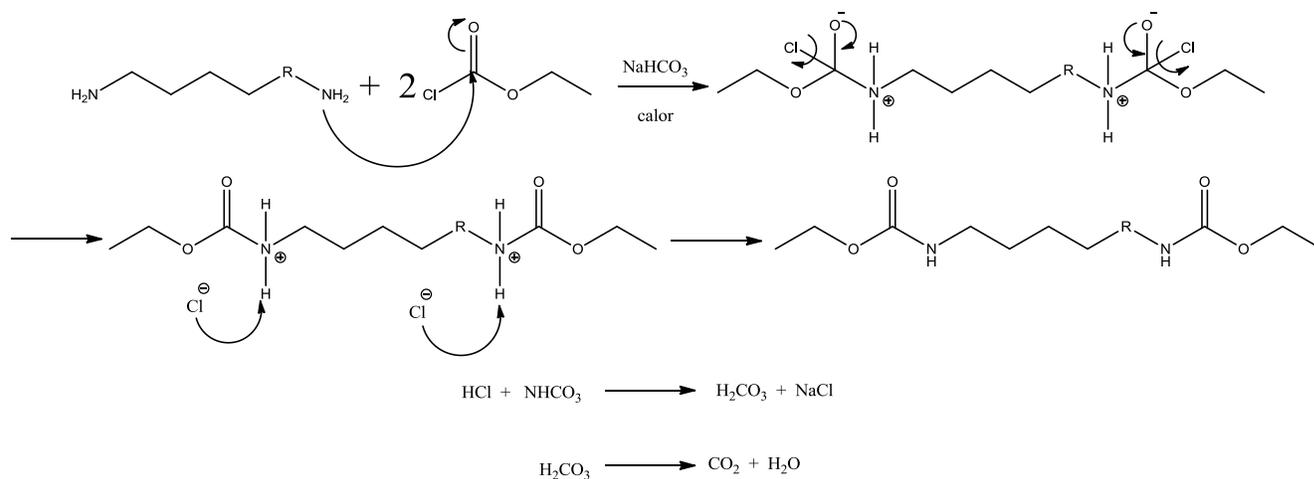


Figura 25. Mecanismo de reacción para la síntesis de carbamatos a partir de aminas alifáticas

7.1.- LQM-924-A

Nombre: 2-(5-Nitrotiazolo) carbamato de etilo
Rendimiento: 73.83%
Punto de fusión: 194-196°C
Estado y características físicas: cristales amarillos

7.1.1.- Espectroscopia en Infrarrojo (IR)

A continuación, en la Figura 26 se observa el espectro de infrarrojo para el carbamato LQM 924-A.

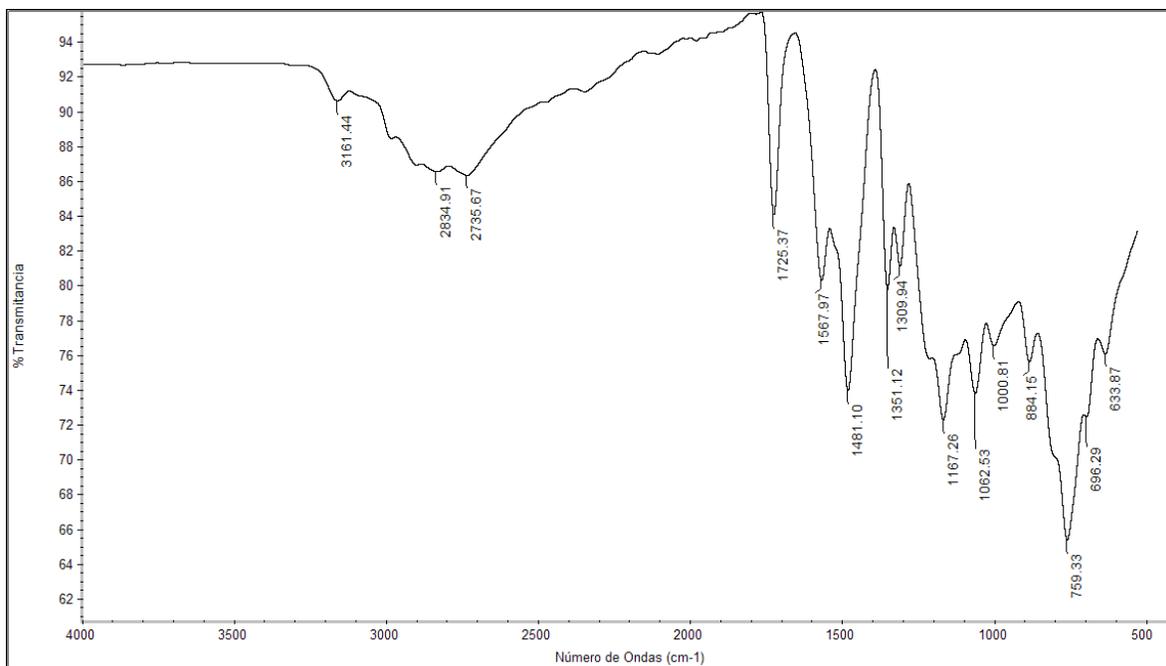


Figura 26. Espectro de IR del LQM 924-A

En la Figura 27 se muestra en rojo el grupo funcional que se identifica en el espectro anterior.

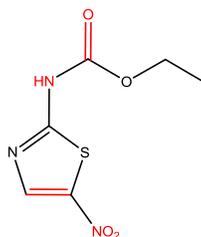


Figura 27. Grupos funcionales observados en el espectro de IR para el LQM 924-A

IR (cm ⁻¹)	
-HN-C=O (amida)	3161.44
C _{SP} ² -H	3110-3000
C _{SP} ³ -H	2834.91
C=O	1725.37
C=C	1481.10
NO ₂	1567.97-1351.12

En el caso de las amidas secundarias la banda en el infrarrojo se encuentra en un rango de 3500-3300 cm⁻¹ y para la del carbonilo en 1690-1640 cm⁻¹ (Forrest , Rabine, & Rouillard, 2011), pero como podemos observar, los resultados para ambos se muestran un poco desplazados a menor frecuencia de la que se esperaría, para N-H se observa en 3161.4 cm⁻¹ y la de C=O en 1725.37 cm⁻¹; sin embargo, debido a la excitación por absorción de radiación existen deformaciones de enlace, por lo que se observa la banda para este grupo aproximadamente en 3100 cm⁻¹ como consecuencia de

dicho fenómeno (Pasto & Johnson, 1981). Además la tensión del anillo modifica las frecuencias de los enlaces de los grupos adyacentes a éste.

Para los demás grupos como es el caso de C-H sp^3 y =C-H sp^2 los resultados observados en el infrarrojo sí corresponden a los rangos reportados en la literatura, 3100-3000 cm^{-1} y 2900-2800 cm^{-1} (Forrest , Rabine, & Rouillard, 2011) respectivamente; debido a que este carbamato presenta un anillo aromático (tiazol) la banda para C=C se asignó a la que aparece en 1481.10 cm^{-1} , pero como hay efectos de conjugación hay menor rigidez para los enlaces C-C por lo tanto observaremos una frecuencia más baja; aunque también aquí pueda variar la frecuencia si se compara con lo que está reportado para el caso del benceno (1520-1480 cm^{-1}) (Forrest , Rabine, & Rouillard, 2011), debido a que con el tiazol ya está afectando de distinta manera los heteroátomos en el anillo; sin embargo, los nitrocompuestos muestran dos bandas intensas, las cuales pueden disminuir su frecuencia si algún grupo vecino conjuga con el grupo nitro, por lo que el resultado observado se encuentra en las bandas de 1567.97 cm^{-1} y 1351.12 cm^{-1} .

7.1.2.- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^{13}C

En la Figura 28 se muestra el espectro de RMN ^{13}C para la molécula LQM 924-A. En el primer espectro existe una señal en 40.970-39.307 ppm característica del disolvente DMSO, en el segundo espectro la observamos en 77.423-76.577 ppm que corresponde al cloroformo deuterado.

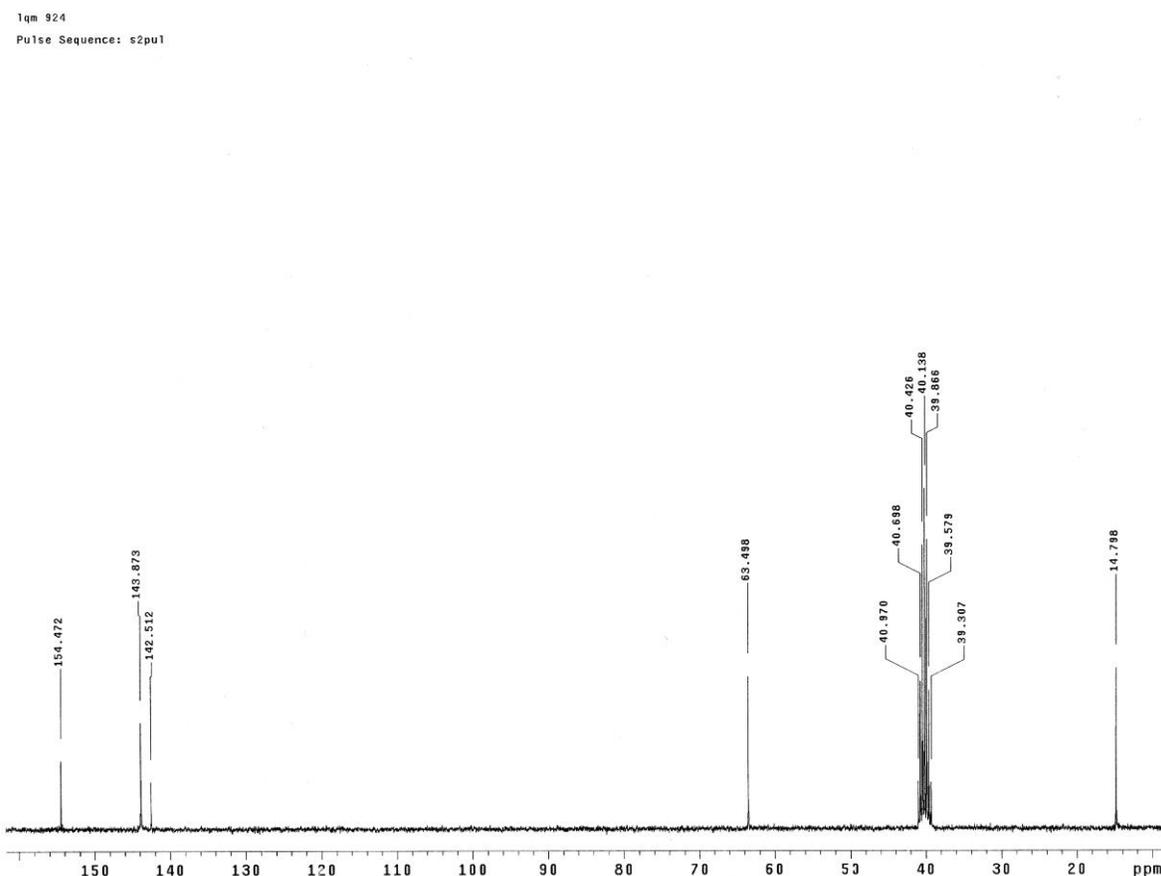


Figura 28a. Espectro de RMN ^{13}C del LQM 924-A utilizando como disolvente DMSO

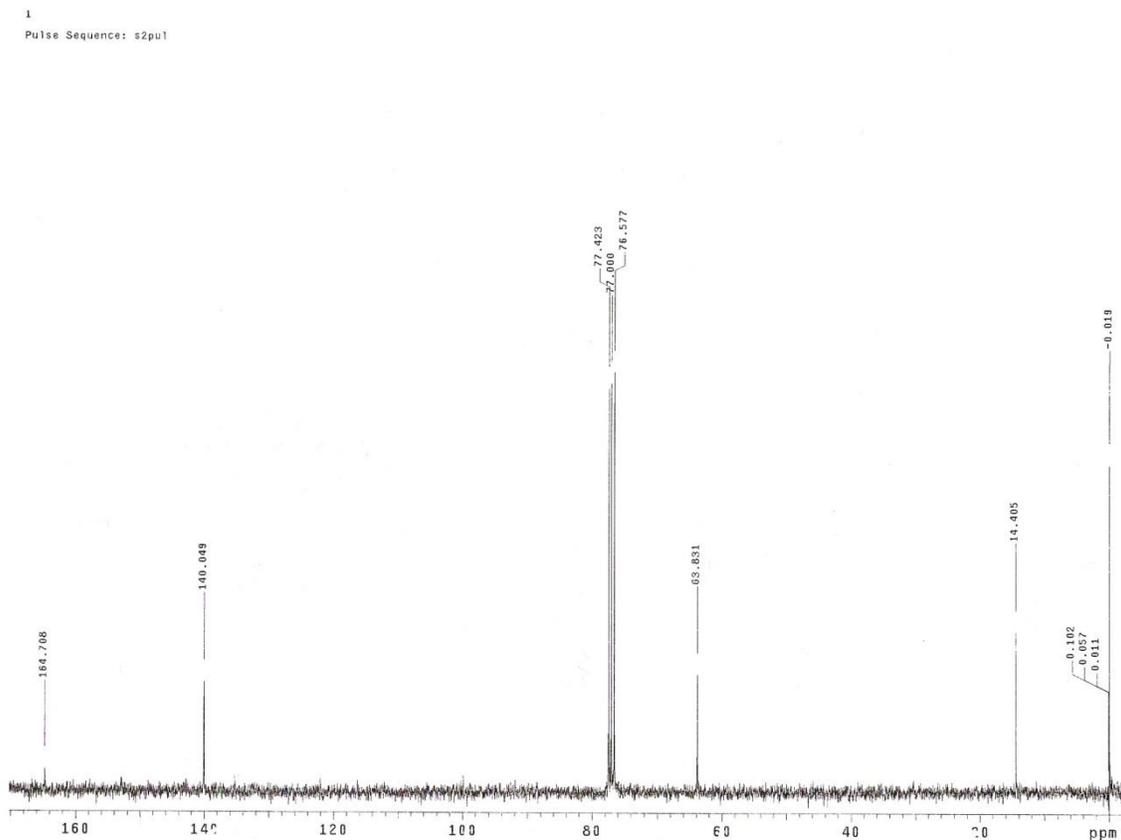


Figura 28b. Espectro de RMN del LQM 924-A utilizando como disolvente cloroformo deuterado

En la Figura 29 se encuentra la estructura del carbamato LQM 924-A con la numeración correspondiente para el análisis de cada carbono:

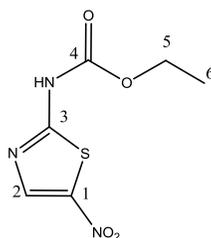


Figura 29. Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono del LQM 924-A

RMN ¹³ C (ppm)	
C1 del anillo aromático unido al NO ₂ (s)	142.512
C2 del anillo aromático unido al N (d)	143.873
C3 del anillo aromático unido al NH (s)	164.708
C4 carbonilo (s)	154.472
C5 metileno (t)	63.498
C6 metilo (q)	14.798

A campos bajos (154.472 ppm) aparece una señal correspondiente al carbonilo del carbamato C4 debido a la electronegatividad del oxígeno que desprotege al carbono, es una de las señales más importantes debido a que comprueba la formación de la amida del carbamato. En el caso de los carbonos del heterociclo (segundo espectro) observamos que el C3 es el más desprotegido por estar unido a átomos más electronegativos por lo que se va a desplazar a campos más bajos y en este caso se encuentra en 164.708 ppm, en el caso del C1 y C2 los observamos también en campos bajos, sin embargo debido a que se están menos impedidos sus señales se encuentran en 142.512 ppm y 143.873 ppm respectivamente. Mientras avanzamos en campos más altos encontramos a los dos carbonos metileno y metilo C5 y C6 en 63.831 ppm y 14.405 ppm respectivamente, en este caso el carbono se encuentra protegido porque es más electronegativo que los hidrógenos a los que se encuentra unido. Las señales que aparecen de 77.423-76.577 ppm se asignan para el disolvente que se empleó para realizar el estudio, cloroformo deuterado en el caso del segundo espectro y en el segundo que es en donde está la señal del

7.1.3.- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^1H

En la Figura 30 se muestra el espectro de RMN ^1H para la molécula LQM 924-A.

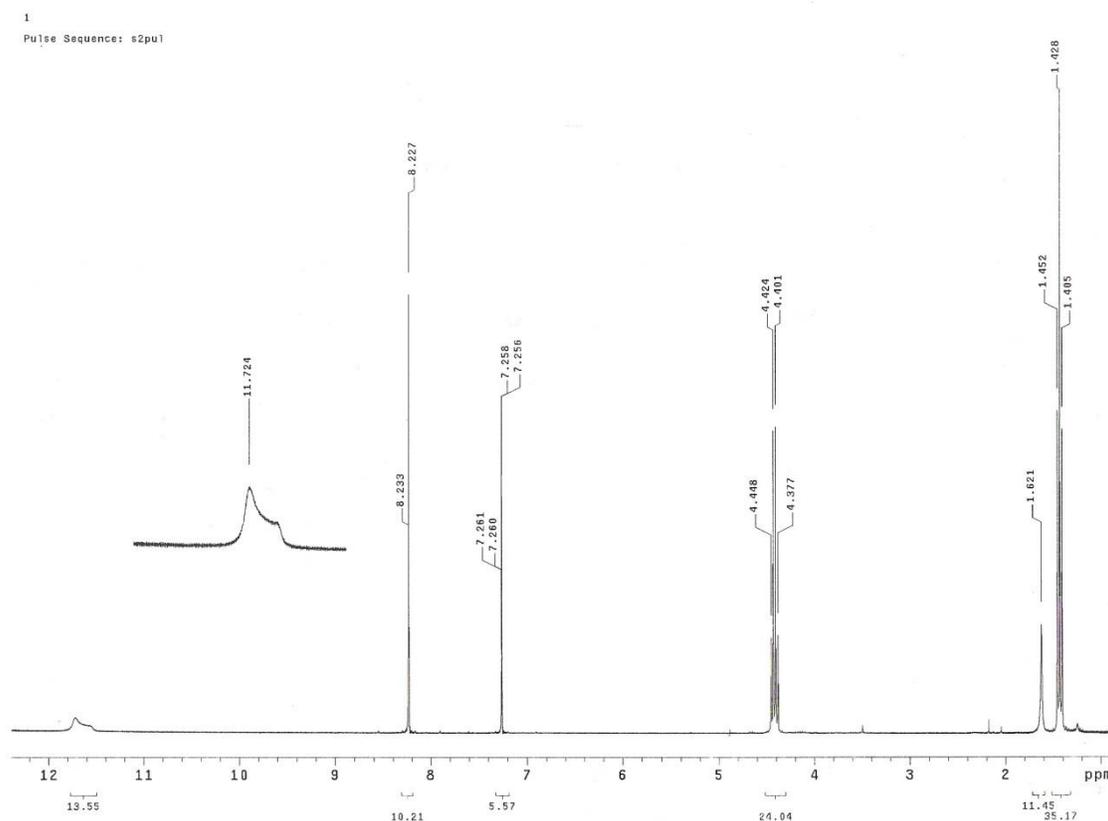


Figura 30. Espectro de RMN ^1H del LQM 924-A

En la Figura 31 se muestra la identificación de los protones en la molécula LQM 924-A.

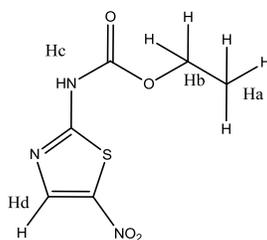


Figura 31. Identificación numérica de los diferentes átomos de hidrógeno del LQM 924-A

RMN ¹ H (ppm)	
Ha metilo (t)	1.452-1.405
Hb metileno (q)	4.448-4.337
Hc de la amida (s)	11.724
Hd del anillo aromático (s)	8.227

Observamos 4 diferentes átomos de hidrógeno que componen a la molécula, en este caso el protón de la amida se encuentra en 11.724 ppm debido al desplazamiento químico hacia campos bajos por el efecto que ejerce el anillo aromático por un lado y por otro los oxígenos a los que está unido (Forrest , Rabine, & Rouillard, 2011). Como ya se mencionó para esta molécula se utilizó cloroformo deuterado por lo que en RMN ¹H la señal aparece en 7.258 ppm; sin embargo, en campos más altos del espectro podemos notar las señales para Ha y Hb que corresponden al triplete (1.452, 1.428 y 1.405 ppm) y el cuarteto (4.448, 4.424, 4.401 4.377 ppm) respectivamente. Y para el caso del Hd como corresponde a un protón de un anillo heteroaromático se desplazaría a campos bajos, en este caso 8.227 ppm.

7.2.- LQM 930-A

Nombre: 1,6-hexildicarbamato de etilo
Rendimiento: 32.0815%
Punto de fusión: 80-82°C
Estado y características físicas: cristales café claro

7.2.1.- Espectroscopia en Infrarrojo (IR)

A continuación, en la Figura 32 se observa el espectro de infrarrojo para el carbamato LQM 930-A.

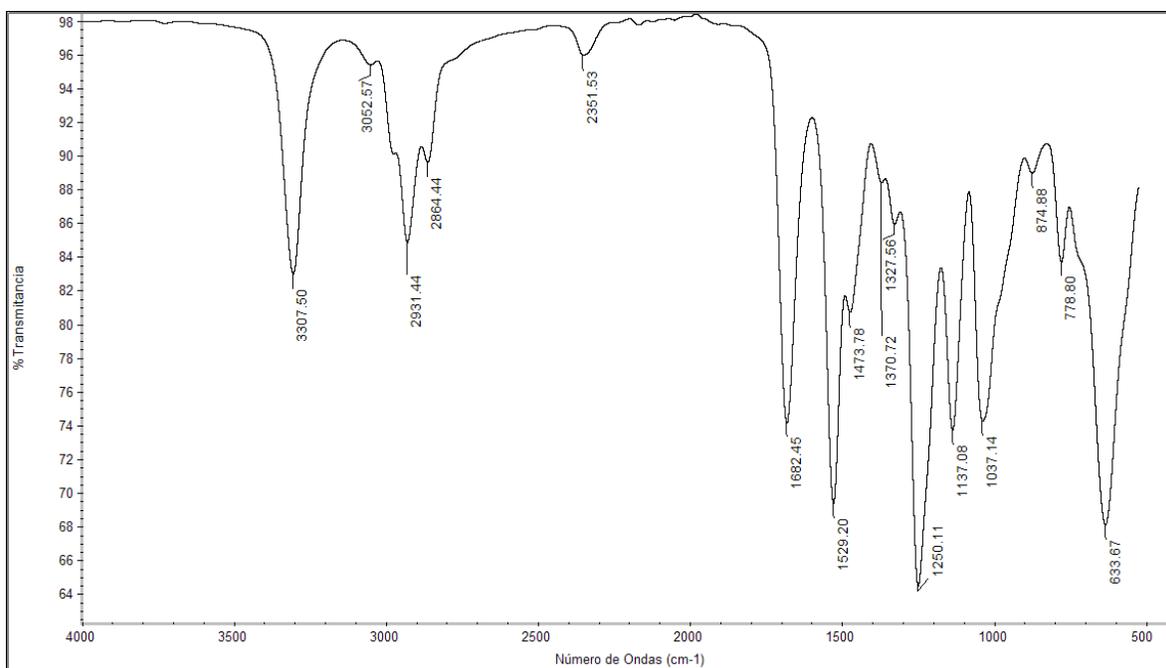


Figura 32. Espectro de IR del LQM 930-A

En la Figura 33 se muestran los grupos funcionales que se esperan observar en el espectro de IR para el LQM 930-A.



Figura 33. Grupos funcionales observados en el espectro de IR para el LQM 930-A

IR (cm ⁻¹)	
-HN-C=O (amida)	3307.50
C _{sp³} -H	2931.44
C _{sp²} -H	2864.44
C=O	1682.45
NH	1529.20

En éste caso observamos una sola banda que corresponde a la amida secundaria en 3307.50 cm⁻¹, si coincide con el rango mostrado en la literatura el cual es de 3450-3250 cm⁻¹ (Forrest , Rabine, & Rouillard, 2011). En cuanto a la banda de C_{sp³}-H 2931.44 cm⁻¹ y el intervalo reportado varía de 2980-2850 cm⁻¹ (Forrest , Rabine, & Rouillard, 2011) por lo que sí corresponde.

Y el grupo C=O de la amida se encuentra indicado a una frecuencia de 1682.45 cm⁻¹ mientras que el intervalo reportado es de 1690-1640 cm⁻¹ (Forrest , Rabine, & Rouillard, 2011), la frecuencia disminuye un poco debido al efecto de resonancia del nitrógeno, por lo que ya se mencionó con el compuesto anterior, respecto a la rigidez de los enlaces se verá afectada la frecuencia de vibración del enlace.

En el intervalo que va de 1550-1530 cm^{-1} corresponde a la deformación del enlace NH en amidas secundarias ya que el enlace entre el oxígeno del grupo carbonilo y el nitrógeno de la amida está en posición trans y es una banda característica para dicho enlace, en este caso la tenemos en una frecuencia de 1529.20 cm^{-1} .

7.2.2.- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^{13}C

En la Figura 34 se presenta el espectro de RMN ^{13}C para la molécula LQM 930-A.

lqm 930 a

11se Sequence: s2pu1

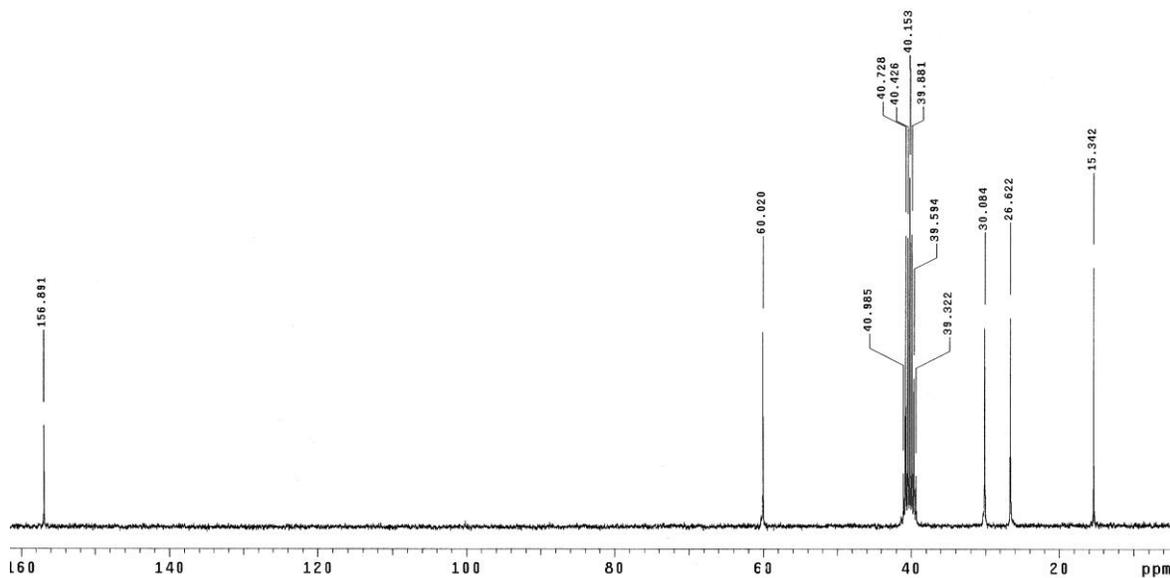


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C del LQM 930-A

En la Figura 35 se muestran los átomos de carbono que están presentes en el espectro.

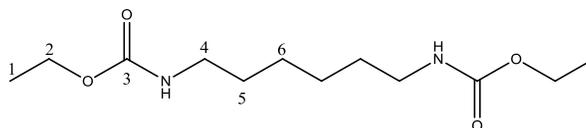


Figura 35. Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono del LQM 930-A.

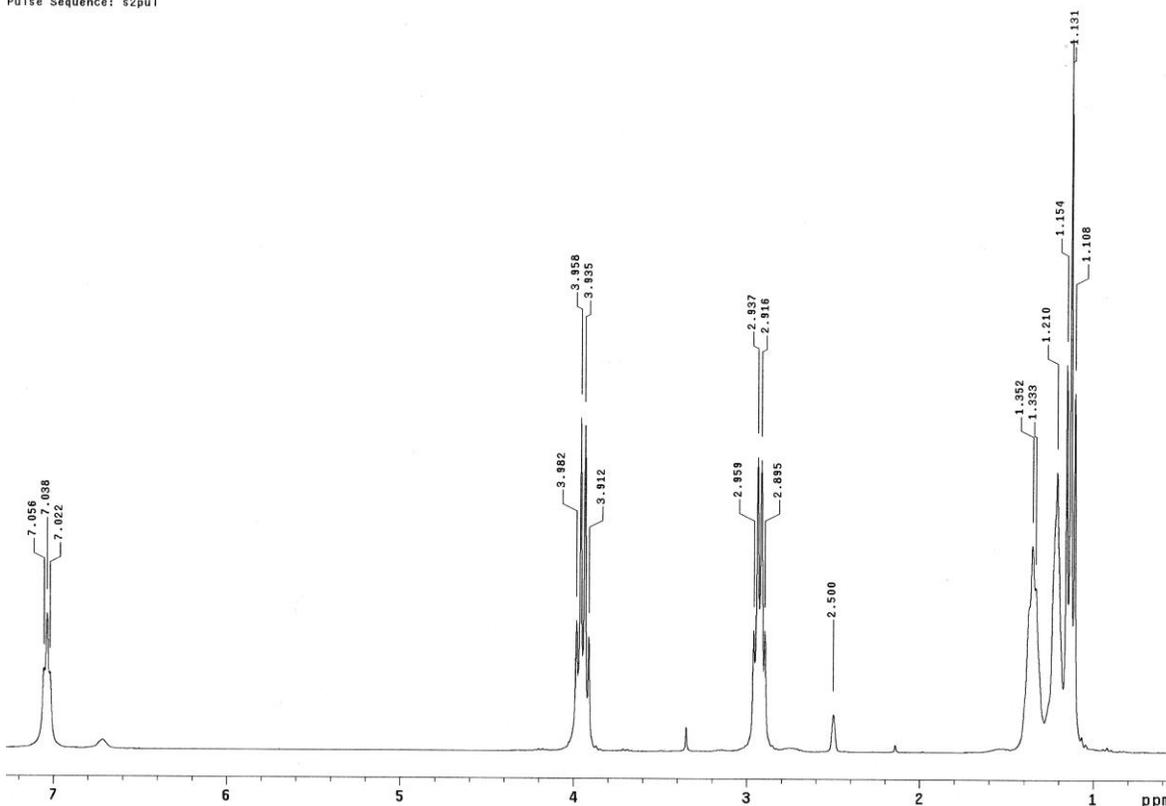
RMN ¹³ C (ppm)	
C1 metilo (q)	15.342
C2 metileno (t)	60.020
C3 carbonilo (s)	156.891
C4 unido al nitrógeno (t)	30.084
C5 unido a C4 (t)	39.322
C6 unido a C5 (t)	26.622

Aquí también se observa que a campos bajos encontramos el C3 es decir el carbono del grupo carbonilo, que también corresponde a los valores que han sido citados y a la señal del singlete que se registra en 156.891 ppm. En campos bajos observamos a los carbonos C4, C5 y C6 es decir a la cadena hidrocarbonada que conforma este dicarbamato, el carbono que se encuentra unido al nitrógeno C4 del carbamato se encuentra más desprotegido por eso lo vemos en campos más bajos que los otros dos carbonos C5 y C6.

Mientras que el metilo C1 y el metileno C2 los seguimos observando en las señales en donde también aparecen en los otros carbamatos y que corresponden a los rangos que la literatura muestra, el metilo C1 se observa en 15.342ppm y el metileno C2 en 60.020 ppm. En este caso la señal del DMSO está aproximadamente en 40.153 ppm.

7.2.3.- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ¹H

En la Figura 36 se muestra el espectro de RMN ¹H para la molécula LQM 924-A.

Figura 36. Espectro de RMN ^1H del LQM 930-A

En la Figura 37 observamos los diferentes protones que muestra la molécula.

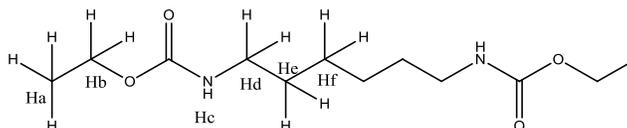


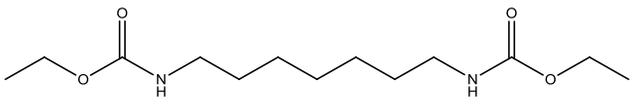
Figura 37. Identificación numérica de los diferentes átomos de hidrógeno del LQM 930-A.

RMN ^1H (ppm)	
Ha del metilo (t)	1.154-1.108
Hb del metileno (q)	3.982-3.912
Hc de la amida (t)	7.056-7.022
Hd del C4 (m)	2.959-2.895
He del C5 (m)	1.352
Hf del C6 (t)	1.210

En el caso del protón del carbamato lo encontramos en campos bajos en este caso el Hc está aproximadamente en 7.045 ppm, observamos el triplete debido a que está acoplado con Hd; en campos más bajos observamos el triplete de Ha que está acoplado con Hb aproximadamente en 1.138 ppm y el cuarteto de Hb que está acoplado con Ha aproximadamente en 3.966 ppm. Los protones de Hd, He y Hf los observamos de campos más altos a más bajos respectivamente debido a partir del protón Hd que presenta tanto acoplamiento con Hc como con He, en este caso observamos

un multiplete aproximadamente en 2.944 ppm. Para el caso de He que tiene acoplamiento con Hd y Hf también hay un multiplete pero este lo observamos a campos más altos aproximadamente en 1.358 ppm y Hf que está acoplado con He muestra un triplete aproximadamente en 1.217 ppm.

7.3.- LQM-936-A


Nombre: 1,7-heptildicarbamato de etilo
Rendimiento: 32.17%
Punto de fusión: 120-122°C
Estado y características físicas: cristales blancos

7.3.1.- Espectroscopia de Infrarrojo (IR)

A continuación, en la Figura 38 se observa el espectro de infrarrojo para el carbamato LQM 936-A.

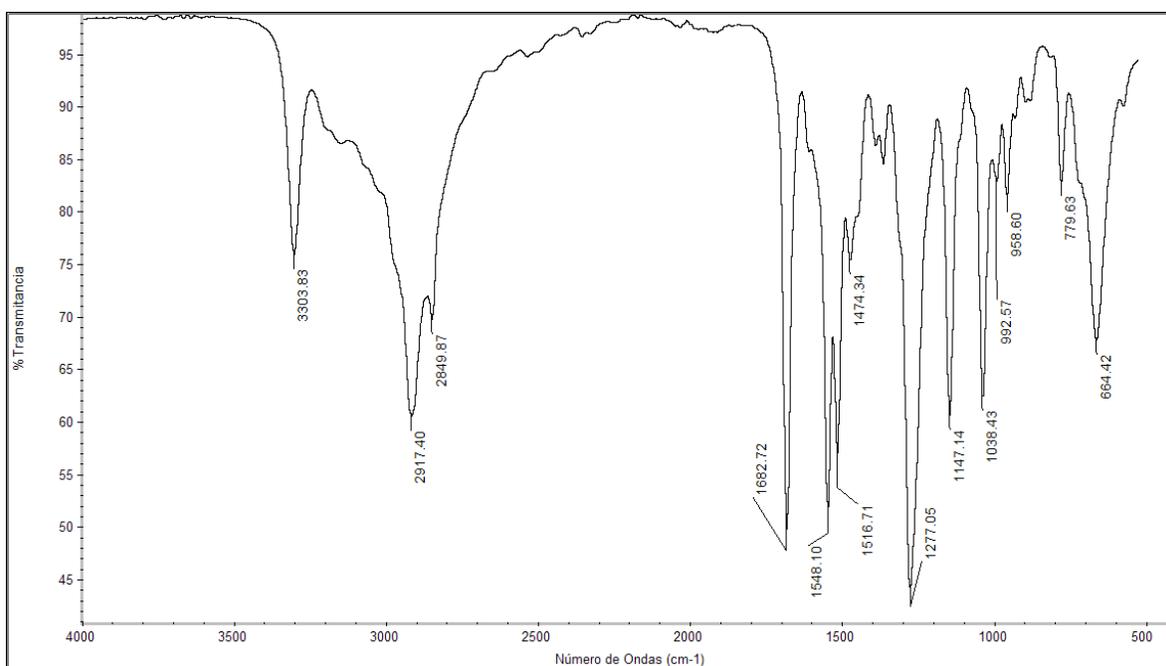


Figura 38. Espectro de IR del LQM 936-A

En la Figura 39 se muestran los grupos funcionales esperados en el espectro de IR del compuesto LQM 936-A.



Figura 39. Grupos funcionales observados en el espectro de IR para el LQM 936-A

IR (cm ⁻¹)	
-HN-C=O (amida)	3303.83
C _{sp³} -H	2917.40
C _{sp²} -H	2849.87
C=O	1682.72
NH	1548.10

Como ya se ha mencionado, en el caso de las amidas secundarias observaremos únicamente una sola banda en un intervalo de 3450-3250 cm⁻¹ en este caso la obtuvimos en 3303.83 cm⁻¹, mientras que para el enlace C_{sp³}-H sería la banda que está en 2917.40 cm⁻¹ y el enlace para C_{sp²}-H es la banda que se muestra en una frecuencia de 2849.87 cm⁻¹ los cuales entran en los intervalos ya mencionados, el hecho de que se encuentren a dichas frecuencias, se debe al tipo de enlace que cada uno presenta, los enlaces más fuertes absorberán a frecuencias más altas debido a la rigidez.

La banda del grupo carbonilo es la que observamos en la frecuencia de 1682.72 cm⁻¹ lo mismo que en el compuesto LQM 930-A en este caso el grupo carbonilo si está dentro del intervalo, quizá puede mostrarse con menor frecuencia debido a lo que ya se hizo notar de la conjugación que ejerce el nitrógeno con este grupo, pues en este caso los enlaces mostrarán menor rigidez en el enlace y por lo tanto la frecuencia de vibración también disminuye.

También tenemos una banda muy característica a una frecuencia de 1548.10 cm⁻¹ que corresponde a la deformación del enlace NH cuando en las amidas secundarias el nitrógeno está en posición trans con respecto al grupo carbonilo.

7.3.2.- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ¹³C

En la Figura 40 se presenta el espectro de RMN ¹³C para la molécula LQM 936-A.

lqm 936 a
Pulse Sequence: s2pu1

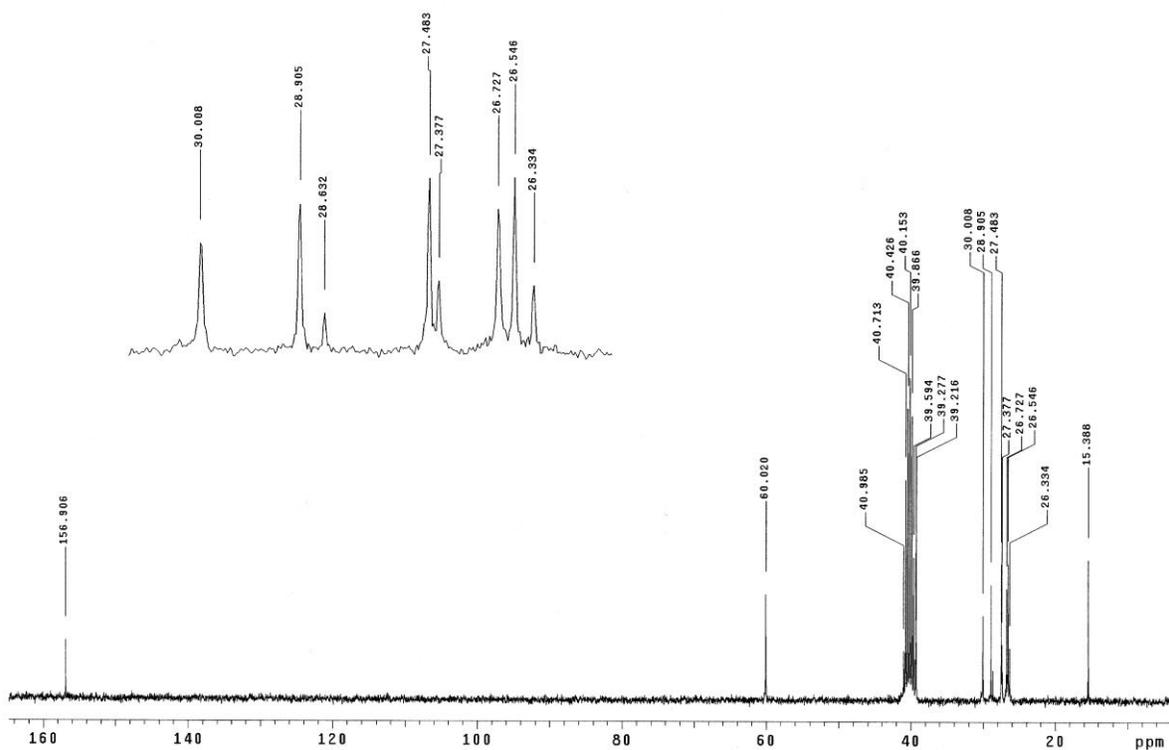


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C del LQM 936-A

En la Figura 41 se muestran los átomos de carbono que están presentes en el espectro.

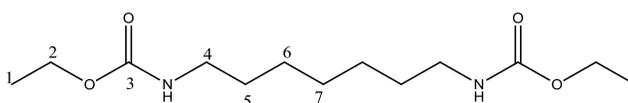


Figura 41. Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono de la molécula LQM 936-A

RMN ^{13}C (ppm)	
C1 metilo (q)	15.388
C2 metileno (t)	60.020
C3 carbonilo (s)	156.906
C4 unido al nitrógeno (t)	28.008
C5 unido a C4 (t)	30.008
C6 unido a C5 (t)	26.546
C7 unido a C6 (t)	27.483

Observamos el carbono del grupo carbonilo C3 desplazado a campos muy bajos, en este caso se encuentra en 156.906 ppm. En este caso se utilizó DMSO (dimetil sulfóxido) como disolvente por lo que vemos unas señales aproximadamente en 40.456 ppm; en el caso del metilo y metileno C1 y C2, igual que en los otros casos las señales aparecen en 60.020 ppm y 15.388 ppm respectivamente. Los carbonos de la cadena alifática C4, C5, C6 y C7 tienen señales de triplete y se observan en el rango que va de 30.008- 26.546 ppm, en la tabla se encuentran los valores de las señales para cada uno, se esperaría que estos carbonos se desplazaran hacia campos más altos conforme se alejaban del nitrógeno de la amida, sin embargo al realizar los cálculos para los desplazamientos químicos de cada uno observamos que los valores se alternaban, lo cual se puede atribuir a que dichos carbonos que forman la cadena alifática pueden girar por lo que los éstos se van a encontrar en una conformación distinta y tendrán un ambiente químico diferente que puede afectar dicho desplazamiento, pues habrá una variación en el entorno de los núcleos ya mencionados.

7.3.3.- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^1H

En la Figura 42 se muestra el espectro de RMN ^1H para la molécula LQM 936-A.

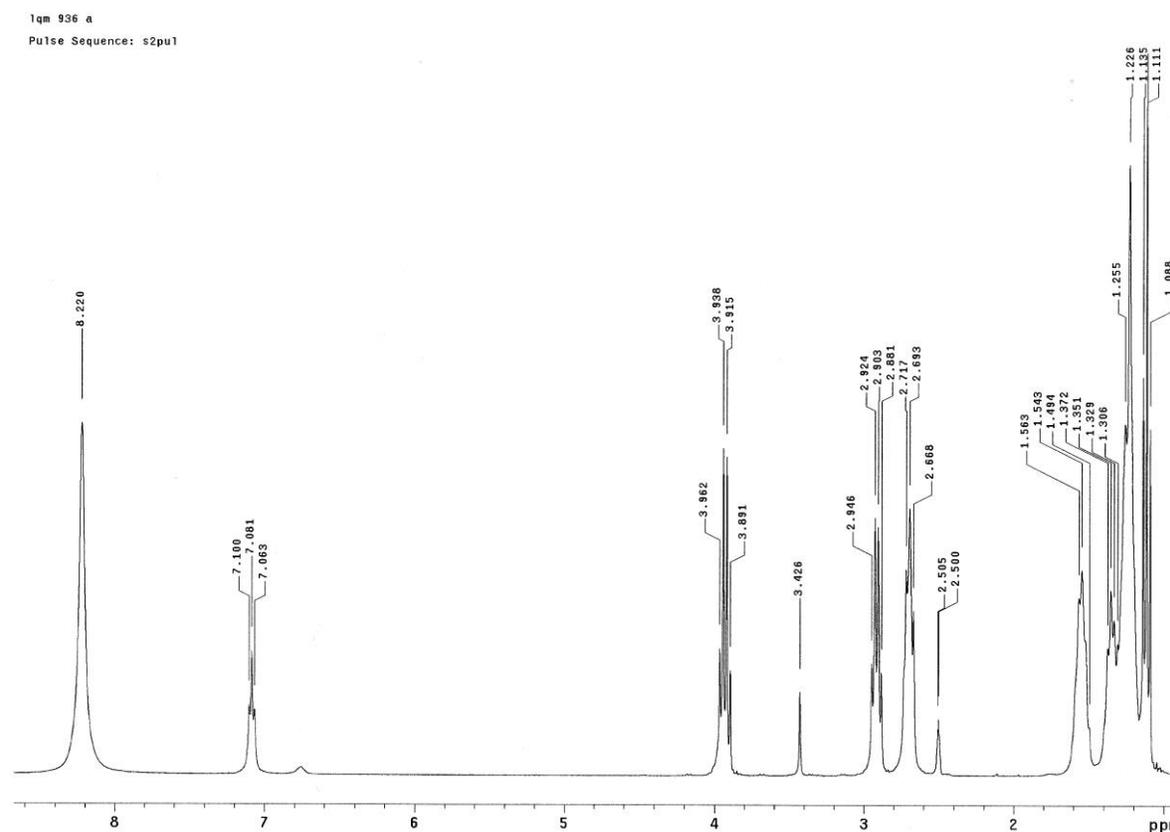


Figura 42. Espectro de RMN ^1H del LQM 936-A

En la Figura 43 observamos los diferentes protones que muestra la molécula.

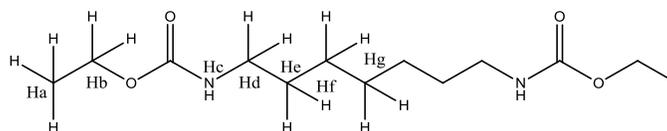


Figura 43. Identificación numérica de los diferentes átomos de hidrógeno de la molécula LQM 936-A

RMN ¹ H (ppm)	
Ha metilo (t)	1.135
Hb metileno (q)	3.962-3.891
Hc de la amida (t)	7.081
Hd hidrógenos unidos a NH (m)	2.962-2.898
He hidrógenos unidos a C4 (m)	2.717-2.668
Hf hidrógenos unidos a C5 (m)	1.569-1.488
Hg hidrógenos unidos a C6 (t)	1.372-1.226

Analizando primero el protón para el grupo amida Hc observamos un triplete aproximadamente en 7.081 ppm, para el metilo y el metileno Ha y Hb observamos el triplete y el cuarteto en aproximadamente 1.135 ppm y 3.962 ppm respectivamente. Los protones Hd están acoplados con Hc y He por lo que vemos un multiplete en 2.962 ppm lo mismo ocurre para los protones en He, Hf y Hg también se muestran multipletes pero en campos más bajos que el anterior, 2.717 ppm, 1.569 ppm y 1.372 ppm respectivamente. En este caso se utilizó dimetil sulfóxido como disolvente (DMSO) y hay una señal correspondiente para el mismo en 2.506 ppm.

7.4.- LQM-937-A

Nombre: 1,10-decildicarbamato de etilo
Rendimiento: 56.15%
Punto de fusión: 86-90°C
Estado y características físicas: cristales blancos

7.4.1.- Espectroscopia en Infrarrojo (IR)

A continuación, en la Figura 44 se observa el espectro de infrarrojo para el carbamato LQM 930-A.

pertenece a la deformación del enlace de la amida NH por estar en posición trans con respecto al grupo carbonilo.

7.4.6.- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^{13}C

En la Figura 46 se presenta el espectro de RMN ^{13}C para la molécula LQM 937-A.

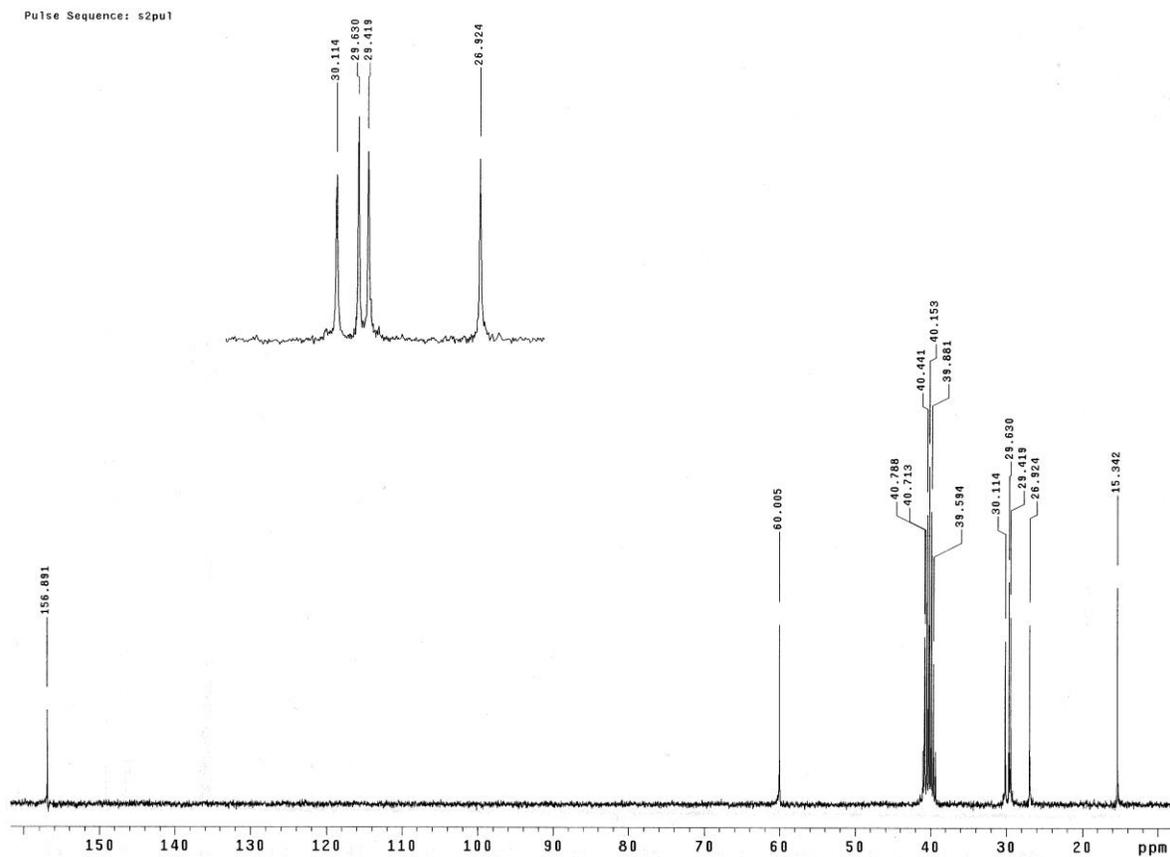


Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C del LQM 937-A

En la Figura 47 se muestran los átomos de carbono que están presentes en el espectro.

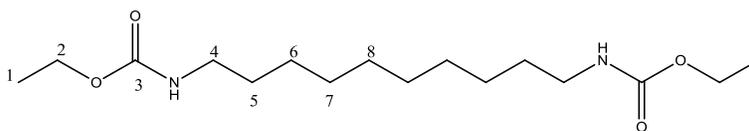


Figura 47. Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono del LQM 937-A

RMN ^{13}C (ppm)

C1 metilo (q)	15.342
C2 metileno (t)	60.005
C3 carbonilo (s)	156.891
C4 carbono unido a la amida (t)	
C5 unido a C4 (t)	26.924
C6 unido a C5 (t)	29.419
C7 unido a C6 (t)	29.630
C8 unido a C7 (t)	30.114

El C3 que pertenece al carbono del carbonilo lo podemos encontrar en la señal de singulente en 156.342 ppm, es decir en campos bajos como en los anteriores espectros de los otros carbamatos, debido a que se encuentra muy desprotegido por la electronegatividad que sobre el ejercen tanto el oxígeno como el nitrógeno que están unidos a él. Por otro lado observamos al C2 del metileno en 60.005 ppm se encuentra más desplazado hacia campos bajos que el C1 debido a que el primero está unido al oxígeno, el cual ejerce cierto efecto sobre ese carbono, ya que en el caso del metilo C1 observamos la señal en campos muy altos 15.342 ppm.

Los tripletes que corresponden a la cadena alifática se observan a partir de 39.277-26.419 ppm, en dónde según los cálculos realizados para los desplazamientos químicos se obtuvo que en el caso de los carbonos que se encuentran en la cadena alifática también presentan señales alternadas debido a lo que ya se ha explicado del libre giro de la cadena y por lo tanto del ambiente químico en el que se encuentre cada átomo; para esta molécula también se utilizó como disolvente dimetilsulfóxido (DMSO) y observamos las señales de 40.940-39.549 ppm (Pretsch , Bühlmann, & Badertscher, 2009).

7.4.7.- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ¹H

En la Figura 48 se muestra el espectro de RMN ¹H para la molécula LQM 937-A.

:: s2pu1

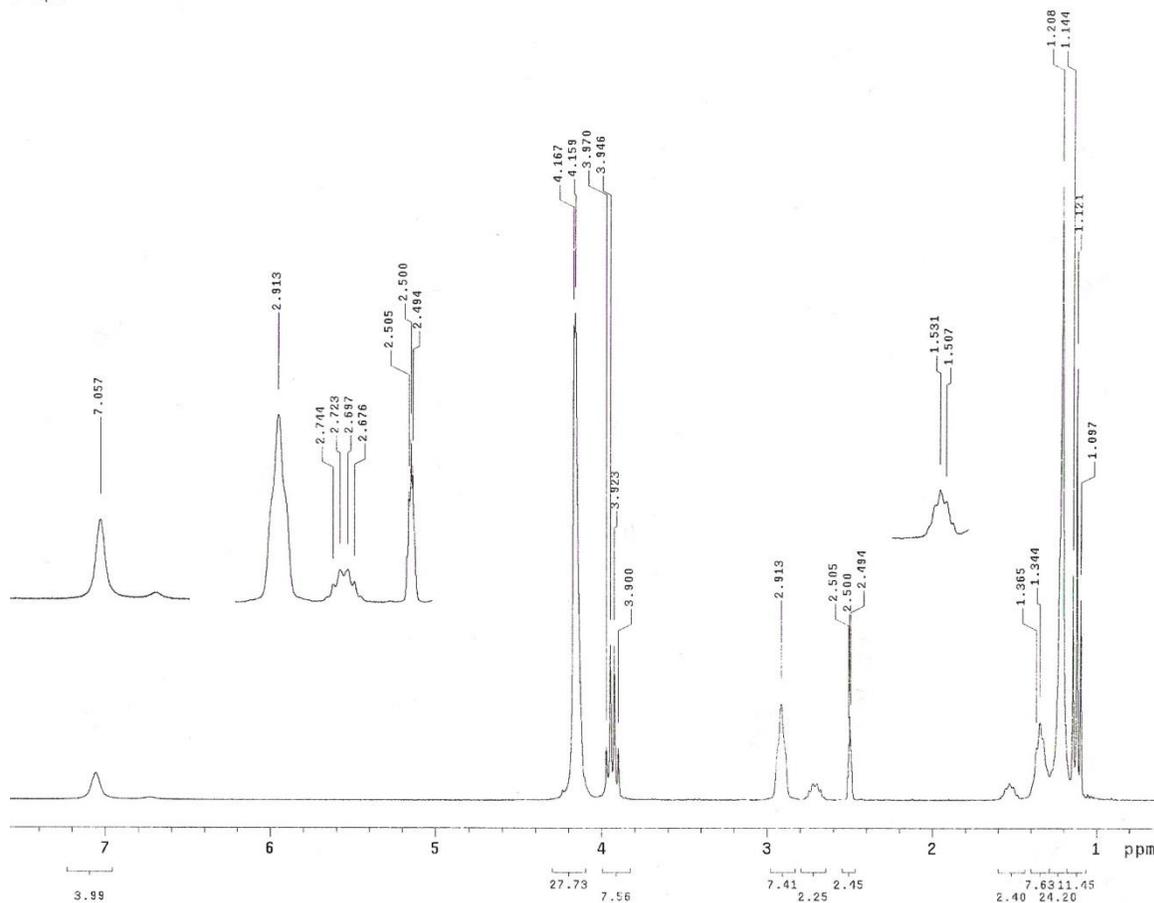


Figura 48. Espectro de RMN ¹H del LQM 937-A

En la Figura 49 observamos los diferentes protones que muestra la molécula.

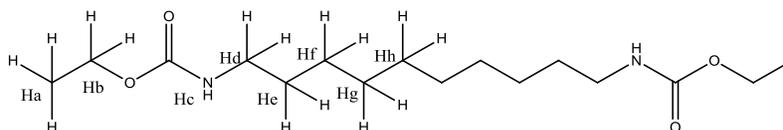


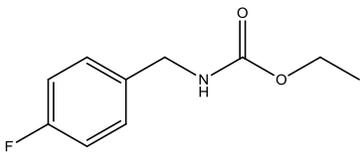
Figura 49. Identificación numérica de los diferentes átomos de hidrógeno para la molécula LQM 937-A

RMN ¹ H (ppm)	
Ha metilo (t)	1.144-1.097
Hb metileno (q)	3.970-3.900
Hc hidrógeno de la amida (t)	7.057
Hd del C4	2.744-2.676
He del C5	1.531
Hf del C6	1.507
Hg del C7	1.365
Hh del C8	1.208

Se observa el triplete para el Hc que corresponde al hidrógeno de la amida debido a que está acoplado con Hd en 7.057 ppm, los hidrógenos del metilo (Ha) los observamos en campos altos, el triplete se encuentra en 1.144 ppm, mientras que como el metileno (Hb) se desplaza a campos más bajos hay un cuarteto aproximadamente en 3.970 ppm. Los protones de la cadena alifática los encontramos en campos más bajos, se muestra un multiplete de 2.744-2.676 ppm que corresponde a Hd, los protones de He los localizamos en el multiplete que está en 1.531 ppm, el multiplete para Hf, Hg y Hh están en 1.365 ppm, 1.344 ppm y 1.208 ppm respectivamente.

También observamos la señal del dimetilsulfóxido como multiplete en 2.5 ppm (Pretsch, Bühlmann, & Badertscher, 2009).

7.5.- LQM-938-A


Nombre: 4-Fluorobencilcarbamato de etilo
Rendimiento: 30.7129%
Punto de fusión: 214-220°C
Estado y características físicas: cristales blancos

7.5.1.- Espectroscopia en Infrarrojo (IR)

A continuación, en la Figura 50 se observa el espectro de infrarrojo para el carbamato LQM 938-A.

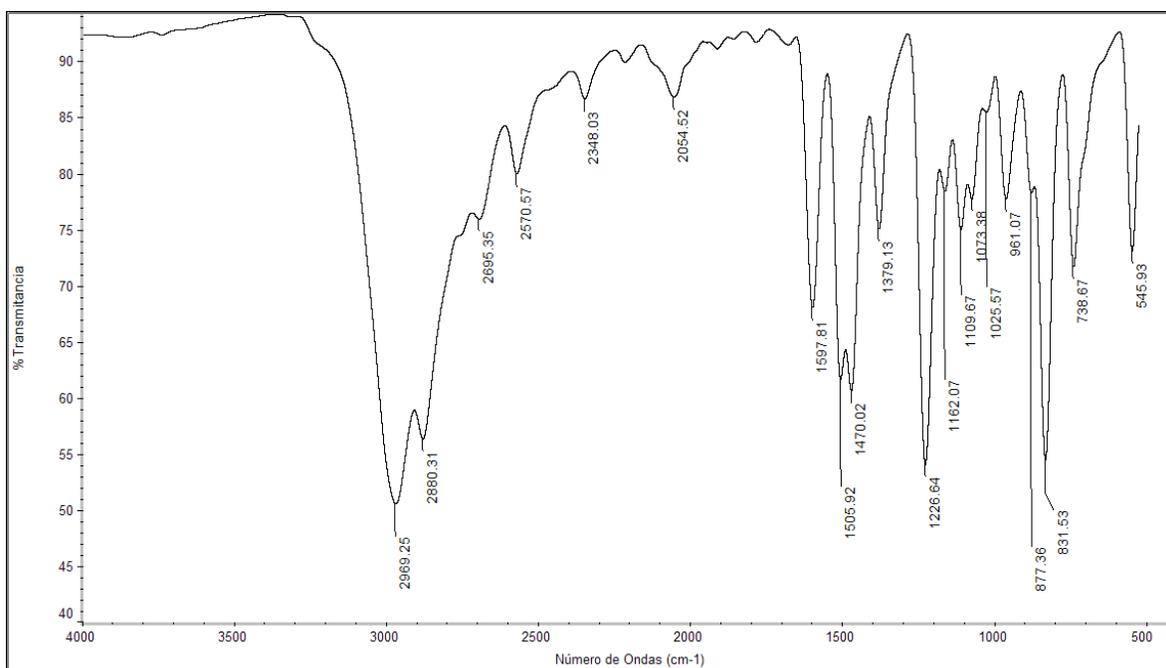


Figura 50. Espectro de IR del LQM 938-A

En la Figura 51 observamos los grupos funcionales esperados en el espectro de IR para el compuesto LQM 938-A.



Figura 51. Grupos funcionales observados en el espectro de IR para el LQM 938-A

IR (cm ⁻¹)	
-HN-C=O (amida)	3400-3150
C _{sp} ² -H	2880.31
C _{sp} ³ -H	2969.25
Aromáticos	2100-1750
C=O	1597.81
C=C	1505.92
C-F	1250-1100

Para este compuesto, se podría decir que el flúor ejerce cierto efecto inductivo en la molécula que hace que existan desplazamientos en las bandas de acuerdo a la frecuencia que cada enlace presentaría, por ejemplo la banda de la amida secundaria se encuentra “enmascarada” en un rango de 3450-3250 cm⁻¹ pero el flúor con sus pares de electrones puede entrar en resonancia con el anillo aromático y la molécula en si estaría conjugada por lo que la frecuencia de vibración disminuye y vemos el desplazamiento de las bandas a menor frecuencia.

Lo mismo ocurre en el caso del grupo carbonilo al estar en resonancia la molécula obtuvimos dicha banda en una frecuencia de 1597.81 cm⁻¹, pues mientras más fuerte sea esta interacción menor es el carácter de doble enlace del grupo y menor su frecuencia. También la banda de C=C se encuentra desplazada hacia frecuencias menores ya que su intervalo en el caso de sistemas aromáticos varía entre 1640-1600 cm⁻¹ (Forrest , Rabine, & Rouillard, 2011) también por el mismo efecto. En el área de huellas digitales podemos observar que en el intervalo de 1250-1100 cm⁻¹ están las bandas que indican la vibración del enlace C-F.

7.5.2.- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ¹³C

En la Figura 52 se presenta el espectro de RMN ¹³C para la molécula LQM 938-A.

Se obtuvieron dos espectros distintos por lo que la muestra se envió a otro instituto para realizar nuevamente la RMN tanto de ¹³C y de ¹H.

En la figura 53 se muestran los carbonos que deben encontrarse en el espectro de RMN.

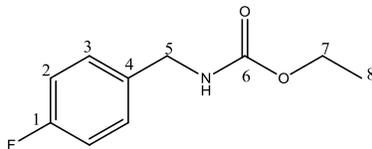


Figura 53. Identificación numérica de los diferentes átomos de carbono del LQM 938-A

7.5.3.- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^1H

En la figura 54 se presenta el espectro de RMN ^1H para la molécula LQM938-A.

En la figura 55 podemos observar los átomos de hidrógeno que deben presentarse en el espectro de RMN.

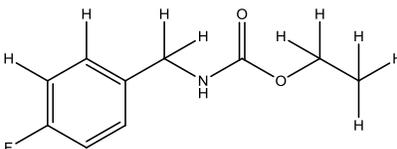


Figura 55. Identificación de los diferentes átomos de hidrógeno del LQM 938-A

7.6.- Rendimiento

Primero se analizó el caso de los carbamatos que contienen un anillo aromático en su estructura. En el caso del carbamato LQM-924A tenemos lo que se espera a partir de lo que se pesó de materia prima:

$$3\text{g } 2\text{-Amino-5-nitrotiazol} \left(\frac{1\text{ mol amina}}{145.14\text{ g amina}} \right) \left(\frac{1\text{ mol de LQM-924}}{1\text{ mol amina}} \right) \left(\frac{217.2036\text{g LQM-924}}{1\text{ mol LQM-924}} \right) = 4.4895\text{g LQM-924}$$

Pero se obtuvieron 3.3146 g de producto:

$$\left(\frac{3.3146\text{g}}{4.4895\text{g}} \right) (100) = 73.83\%$$

Mientras que para el LQM-938A se tiene:

$$2\text{g } 4\text{-Fluorobencilamina} \left(\frac{1\text{ mol amina}}{124.99\text{ g amina}} \right) \left(\frac{1\text{ mol de LQM-938}}{1\text{ mol amina}} \right) \left(\frac{196.99\text{g LQM-938}}{1\text{ mol LQM-938}} \right) = 3.1521\text{g LQM-938}$$

Pero se obtuvieron 0.9681 g de producto:

$$\left(\frac{0.9681\text{g}}{3.1521\text{g}} \right) (100) = 30.7129\%$$

Se esperaba que para ambos productos se obtuviera un rendimiento más alto puesto que se partió de aminas aromática y presentan una reactividad más alta que el caso de las aminas lineales, sin

embargo para el primer caso se tuvieron problemas de solubilidad de la amina y ya efectuada la reacción, en el momento de recrystalizar se tuvieron que hacer varios procesos para eliminar las impurezas como es el caso de agregar carbón activado y filtrar con celita a gravedad y posteriormente el método común de recrystalización pero se realizó varias veces, por lo que pudo verse afectado así el rendimiento. En el segundo caso también hubo problemas con la recrystalización.

En cuanto a las aminas alifáticas, se tiene lo siguiente:

$$1.001\text{g } 1,6 - \text{Hexanodiamina} \left(\frac{1\text{ mol amina}}{116.21\text{ g amina}} \right) \left(\frac{1\text{ mol de LQM} - 930}{1\text{ mol amina}} \right) \left(\frac{260.2936\text{g LQM} - 930}{1\text{ mol LQM} - 930} \right) = 2.2421\text{g LQM} - 930$$

$$\left(\frac{0.7193\text{g}}{2.2421\text{g}} \right) (100) = 32.0815\%$$

$$0.5392\text{g } 1,7 - \text{Heptanodiamina} \left(\frac{1\text{ mol amina}}{130\text{g amina}} \right) \left(\frac{1\text{ mol de LQM} - 936}{1\text{ mol amina}} \right) \left(\frac{246\text{g LQM} - 936}{1\text{ mol LQM} - 936} \right) = 1\text{g LQM} - 930$$

$$\left(\frac{0.3217\text{g}}{1\text{g}} \right) (100) = 32.17\%$$

$$2\text{g } 1,10 - \text{Decanodiamina} \left(\frac{1\text{ mol amina}}{172.32\text{g amina}} \right) \left(\frac{1\text{ mol de LQM} - 937}{1\text{ mol amina}} \right) \left(\frac{317.36\text{g LQM} - 937}{1\text{ mol LQM} - 937} \right) = 3.6834\text{g LQM} - 930$$

$$\left(\frac{2.0682\text{g}}{3.6834\text{g}} \right) (100) = 56.1492\%$$

En este caso los rendimientos son bajos debido a que las cadenas alifáticas presentan una energía de activación (mínima cantidad de energía requerida para iniciar una reacción) más alta que en el caso de los compuestos aromáticos, estos compuestos son más reactivos que los primeros por la densidad electrónica en los enlaces pi, así, fue necesario aplicar radiación infrarroja para desarrollar completamente la reacción. Además, existe cierta pérdida de carbamato cuando se separa el NaHCO_3 del producto obtenido y en el momento de la purificación.



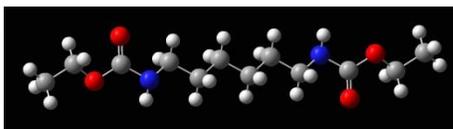
8.- CONCLUSIONES

- Se sintetizaron cinco carbamatos, dos aromáticos LQM 924-A y LQM 938-A y tres alifáticos LQM 930-A, LQM 936-A y LQM 937-A.
- Se purificaron los compuestos obtenidos mediante recristalización, debido a su estado físico, sin embargo se necesitan afinar las condiciones en cada proceso del mismo.
- Con el uso de radiación infrarroja se redujeron en gran medida los tiempos de reacción en el caso de las aminas alifáticas.
- Se caracterizó cada uno de los compuestos sintetizados utilizando métodos espectroscópicos y Resonancia Magnética Nuclear (RMN), también se determinaron algunas de sus propiedades físicas.



9.- PROSPECTIVAS

- Mejorar las condiciones de purificación para obtener un rendimiento superior al obtenido en este trabajo.
- Que los carbamatos sean evaluados para determinar cuantitativamente su actividad ixodicida sobre garrapatas del género *Boophilus*.



10.- REFERENCIAS

10.- REFERENCIAS

Alba, F. d. (2007). *Evaluación, desarrollo y síntesis de nuevas opciones farmacéuticas para el control de garrapatas del género Boophilus sp. Resistentes a ixodicidas convencionales.*

Badad, H., & Zeiler, A. (1973). *Chem. Rev.*, 73,75.

Barger, I., Siale, K., Bancks, D., & Lejambre, L. (1994). Rotational grazing for control of gastrointestinal nematodes of goats in a wet tropical environment. *Veterinary Parasitology (53)*, 109-116.

Bath, G. (2000b). Preliminary results: commercial farms. In: "FAO TCP Workshop. Sustainable Worm Control Programmes for Sheep and Goats". 56-62.

Baxter, G., Green, P., Stuttgen, M., & Barker, M. (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.

- Benavides O., E. (2001). Control de las pérdidas ocasionadas por los parásitos del ganado. . *Carta Fedegán* (69), 52-63.
- Burruss, M. D. (1979). *How to know the mites and ticks*. Dakota: The Picture Key Nature Series.
- Chaturvedi, D. (2012). *Tetrahedron*, 15-45.
- Cheng, T. C. (1978). *Parasitología General*. Madrid: Editorial AC.
- Davey, R., Miller, R., & George, J. (2008). Efficacy of amitraz applied as a dip against an amitrazresistant strain of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. (Acari: ixodidae) infested on cattle. *Veterinary Parasitology* (152), 127-135.
- Denholm, I., & Rowland, M. (1992). Tactics for managing pesticide resistance in Arthropods: Theory and Practice. *Annual Review of Entomology* (37), 91-112.
- Desquesnes, M. (1994). *The cattle tick: Boophilus microplus*. Georgetown: CIRAD.
- Díaz, A., Rodríguez-Vivas, R., Alfonso-Díaz, M., Rodríguez-Arévalo, F., Fragoso-Sánchez, H., Santamaría, V., & Rosario-Cruz, R. (2006). *Veterinary Parasitology* (136), 335-342.
- Flores, M. A. (2010). *Síntesis, caracterización y evaluación biológica de los derivados del ácido carbámico para el tratamiento de la parasitosis producida por garrapatas (Boophilus microplus)*. México.
- Forrest , T., Rabine, J.-P., & Rouillard, M. (2011). *Organic Spectroscopy Workbook*. Chennai: Wiley.
- Gari, J. (2001). Biodiversity and indigenous agroecology in Amazonia. . *Etnoecologica* (7), 21-37.
- Hamon, F., Prié, G., Lecornué, F., & Papot, F. (2009). *Tetrahedron letters* (50), 6800-6802.
- Hidalgo, J. A. (2008). Síndrome de anemia hemolítica. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* (583), 85-90.
- Hogsette, J. (1999). Management of ectoparasites with biological control organisms. *International Journal for Parasitology* (29), 147-151.
- <http://www.fmvz.unam.mx/>. (14 de septiembre de 2013). Obtenido de <http://www.fmvz.unam.mx/>: http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/e_bovina/04BabesiosisBovina.pdf
- Huang, X., & Keillor, J. (1997). *Tetrahedron Letters* (38), 313-316.
- Iraola, V. (1998). Introducción a los ácaros (1): Descripción general y principales grupos. *Bol. S.E.A* (23), 13-19.
- Ishii, S., Nakayama, H., Yoshida , Y., & Yamashita, T. (1984). *Chem. Lett.*, 1571.

- 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. México. Veracruz, México.
- Jiménez Hernández, J. E. (2011). *Estudio piloto sobre la resistencia de Rhipicephalus (Boophilus) microplus a ixodicidas en unidades de producción en los municipios de Cotaxtla y Medellín, Veracruz*. Veracruz, México.
- Junquera, P. (19 de septiembre de 2009).
http://parasitosdelganado.net/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=471. Obtenido de Recuperado el 10 de Abril de 2012.
- Kondo, K., Sonada, N., & Tsutsumi, S. (1972). *Chem Lett*, 373.
- Larsen, M. (1999). Biological control of Helminths. *International Journal for Parasitology* (29), 139-146.
- Lebel, H., & Leogane, O. (2006). *Organic letters* 8(25), 5717-5720.
- Leung, T., & Dombk, B. (1992). *J. Chem. Soc. Chem commun*, 205.
- Modarresi-Alam, A., Khamooshi, F., Nasrollahzadeh, M., & Amirazizi, H. (2007). *Tetrahedron* (63), 8723-8726.
- Oliveros, J., Rois, E., Benavides, E., & Wilches, M. (1996). Evaluación in vitro de posibles Propiedades de la semilla del Mamey (*Mammea americana*) en el control de la Garrapata *Boophilus microplus*. "Memorias XXXI Congreso Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas, ACCB", pp. 125.
- Pasto, D., & Johnson, C. (1981). *Determinación de estructuras orgánicas*. Barcelona: Reverté.
- Pérez, J. A. (2004). *Panorama actual de la química farmacéutica*. Madrid: Universidad de Sevilla.
- Pestana, E. G. (1995). *Patología especial y diagnóstico de las enfermedades de los animales domésticos*. Baja California: Universidad Autónoma de Baja California.
- Prado-Ochoa, M. G., Muñoz-Guzmán, M. A., Abrego-Reyes, V. H., Velázquez-Sánchez, A. M., Lara-Rocha, M., Cuenca-Verde, C., . . . Alba-Hurtado, F. (2013). Effect of new ethyl and methyl carbamates on biological parameters and reproduction of the cattle tick *Rhipicephalus microplus*. *Veterinary Parasitology*, 49-57.
- Pretsch, E., Bühlmann, P., & Badertscher, M. (2009). *Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data*. Berlin: Springer.
- Quiroz Romero, H., Figueroa Castillo, J. A., Ibarra Velarde, F., & López Arellano, M. E. (2011). *Epidemiología de enfermedades parasitarias en animales domésticos*. México: Quiroz-Figueroa.

- Raucher, S., & Jones, D. (1985). *Synth commun*, 1025.
- Riddles, P., & Nolan, J. (1986). Prospects for the management of arthropod resistance to pesticides. In: "Parasitology. Quo Vadit?". *Australian Academy of Sciences*, 679-687.
- Rodríguez-Vivas, M. e., Rosado-Aguilar, A., Basto-Estrella, G., García-Vázquez, Z. S., Rosario-Cruz, R., & Fragoso-Sánchez, H. (Octubre de 2006). *www.ampave.org*. Obtenido de http://www.ampave.org/archivos%20apoyo/Manual_tecnico.pdf
- Rubino, M. C. (20 de Abril de 2007). Aplicación del Control Integrado de Parásitos (CIP) a la garrapata *Boophilus microplus* en Uruguay. Montevideo, Uruguay.
- SAGARPA. (1995). NOM-019-ZOO-1994 Campaña Nacional contra la garrapata *Boophilus spp.* . *Diario oficial de la federación*, 42-52.
- Schillhorn van Venn, T. W. (1997). Sense or nonsense? Traditional methods of animal parasitic disease control. *Veterinary Parasitology* (71), 177-194.
- Seijas, J., Vázquez, M., & Crecente, J. (2007). *Synlett*(15), 2420-2424.
- Shi, F., & Deng, Y. (2001). *Chem commun*, 443.
- Shivarkar, A., Gupte, S., & Chaudhari, R. (2004). *Journal of Molecular Catalysis* (223), 85-92.
- Sonenshine, D. E. (1991). *Biology of Ticks*. Virginia: Oxford University Press.
- Stone, B. F. (1972). The genetics of resistance by ticks to. *Australian Veterinary Journal* (48), 345-350.
- Swale, D. R., Tong, F., Temeyer, K. B., Li, A., Lam, P. C.-H., Totrov, M. M., . . . Bloomquist, J. R. (2013). Inhibitor profile of bis(n)-tacrine and N-methylcarbamates on acetylcholinesterase from *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* and *Phlebotomus papatasi*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 1-8.
- Tandel, S. K., Rajappa, S., & Pansare, S. (1993). *Tetrahedron*, 7479.
- Vial, H., Traore, M., Failamb, & Ridley, R. (1999). Renewed strategies for drug development against. *Parasitology Today* (15), 393-394.
- Watanabe, Y., Tsuji, Y., Takeuchi, R., & Bull, R. (1984). *Chem. Soc. Jpn*, 3011.
- Yadav, J., Reddy, S., Reddy, M., & Meshram, H. (1998). *Tetrahedron letters*, 3259-3262.
- Yoshida, Y., & Yamashita, T. (1984). *Chem. Lett*, 1571.



LQM 924-A

- IR
- RMN ¹³C
- RMN ¹H

Pág.

A1
A2
A3

LQM 930-A

- IR
- RMN ¹³C
- RMN ¹H

A4
A5
A6

LQM 936-A

- IR
- RMN ¹³C
- RMN ¹H

A7

A8

A9

LQM 937-A

- IR
- RMN ¹³C
- RMN ¹H

A10

A11

A12

LQM 938-A

- IR
- RMN ¹³C
- RMN ¹H

A13

A14

A15